

**UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI**  
**PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS**  
**FISIOLÓGICAS**  
**CAÍQUE OLEGÁRIO DINIZ E MAGALHÃES**

**EFEITOS DO DECANOATO DE NANDROLONA NA APRENDIZAGEM/  
MEMÓRIA DE RATOS SUBMETIDOS A TREINAMENTO RESISTIDO.**

**CAÍQUE OLEGÁRIO DINIZ E MAGALHÃES**

**EFEITOS DO DECANOATO DE NANDROLONA NA APRENDIZAGEM/  
MEMÓRIA DE RATOS SUBMETIDOS A TREINAMENTO RESISTIDO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Cardoso Cassilhas

Diamantina/

MG 2019

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

|       |  |
|-------|--|
| M188m | <p>Magalhães, Caique Olegário Diniz e<br/>Efeitos do decanoato de nandrolona na aprendizagem/ memória de<br/>ratos submetidos a treinamento resistido / Caique Olegário Diniz e<br/>Magalhães, 2019.<br/>66 p. : il</p> <p>Orientador: Ricardo Cardoso Cassilhas</p> <p>Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências<br/>Fisiológicas) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e<br/>Mucuri, Diamantina, 2019.</p> <p>1. Cognição. 2. Memória. 3. Exercício físico. I. Cassilhas, Ricardo<br/>Cardoso. II. Título. III. Universidade Federal dos Vales do<br/>Jequitinhonha e Mucuri.</p> <p><b>CDD 615.7</b></p> |
|-------|--|

Ficha Catalográfica – Serviço de Bibliotecas/UFVJM  
Bibliotecária Nádia Santos Barbosa, CRB6 – 3468.

CAIQUE OLEGÁRIO DINIZ E MAGALHÃES

**EFEITOS DO DECANOATO DE NANDROLONA NA  
APRENDIZAGEM/MEMÓRIA DE RATOS SUBMETIDOS A TREINAMENTO  
RESISTIDO.**

Dissertação apresentada ao  
MESTRADO EM CIÊNCIAS  
FISIOLÓGICAS, nível de MESTRADO  
como parte dos requisitos para  
obtenção do título de MESTRE EM  
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

Orientador (a): Prof. Dr. Ricardo  
Cardoso Cassilhas

Data da aprovação : 22/02/2019



Prof. Dr. RICARDO CARDOSO CASSILHAS - UFVJM



Prof. Dr. MARCO FABRÍCIO DIAS PEIXOTO - UFVJM



Prof. Dr. RENATO SOBRAL MONTEIRO JUNIOR - UNIMONTES

DIAMANTINA

*Ninguém baterá tão forte quanto a vida.  
Porém, não se trata de quão forte pode bater, se trata de quão forte pode ser atingido e continuar seguindo em frente.  
“É assim que a vitória é conquistada.”  
Não importa o quanto você bate, mas sim o quanto aguenta apanhar e continuar.*

Autor desconhecido.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus que me ajudou a trilhar toda essa jornada e por concluir mais essa etapa na minha vida.

Agradeço aos meus pais Idivaldo e Ana Cristina com quem divido essa conquista, que não é só minha, é nossa, por me fornecerem uma base sólida, um apoio em momentos difíceis e também pelas alegrias nos momentos em família, agradeço por me darem tudo aquilo que preciso e um pouco mais, por serem as duas pessoas mais importantes na minha formação e na minha vida, as minhas irmãs Paula e Giovanna. Paula que desde pequena já me ensinava uma série de coisas, é a pessoa com quem eu cresci, aprendi, briguei, chorei, brinquei e sorri, sem dúvidas é uma das minhas referências de vida. Giovanna, por todo carinho e parceria por todas as brigas e brincadeiras, pelos meus estresses e por ser essa companhia diária sempre que vou para casa.

A toda minha grandiosa família, tios, tias, primos e primas, obrigado por tudo, por serem pessoas tão próximas e especiais para mim. Deixo um agradecimento especial a minha prima Lívia Isabella, que teve uma contribuição direta no projeto e sem ela provavelmente teria mais dificuldades para terminá-lo. Aos meus avós maternos Izabel e João com quem sempre posso contar e que estiveram presentes durante a minha formação, agradeço aos meus avós paternos Deletina e Arlindo, a minha avó que sei que sempre estou presente em suas orações e ao meu avô já falecido, mas que serve de fonte de inspiração para ser uma pessoa melhor.

A UFVJM que oportunizou a realização dessa importante etapa da minha vida, meus mais sinceros agradecimentos por toda ajuda que sempre encontrei com os funcionários em especial a equipe de serviços gerais, seguranças e técnicos do DEFi.

Ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas (PMPGCF) ao qual tenho orgulho de fazer parte, em especial aos alunos do programa, agradeço a todos os professores do programa que sempre estão dispostos a nos ouvir e contribuir nas nossas pesquisas e coletas. Agradeço ao Prof. Dr. Flávio e Prof. Dr. Kinulpe que deram as suas contribuições neste trabalho realizado.

Em especial agradeço ao Prof. Dr. Fabiano Amorim, meu primeiro contato com coletas e pesquisas, minha primeira bolsa de IC, ainda com humanos, pessoa que me forneceu uma base imensa de conhecimentos no nosso amplo convívio, que me ensinou várias coisas que hoje uso na pesquisa e na vida. Ao Prof. Dr. Fernando no qual pude participar de forma integral da sua coleta de doutorado onde também pude ter grandes momentos de aprendizagem, obrigado por toda a paciência. Ao Prof. Dr. Marco Fabricio, com o qual tive meu primeiro contato com

a fisiologia, através da sua disciplina na graduação em Ed. Física, professor e pesquisador de alto calibre, com o qual aprendi muito através do seu laboratório e alunos, onde tive o primeiro contato com animais.

Ao meu orientador Prof. Dr. Ricardo Cardoso Cassilhas outro pesquisador incrível que tive o prazer de conhecer durante a coleta do Fernando, pessoa com quem venho pedindo conselhos, sanando dúvidas e aprendendo sempre mais, que confiou em mim um projeto e me incentivou a seguir o caminho da pós, obrigado por toda paciência e conhecimento passado.

A todos os colegas com quem tive prazer de coletar, Lucas Canuto, Antônio Mauricio, Paulo Maurício, um agradecimento especial ao amigo Samuel Henrique que me acompanhou em quase todas as coletas durante a graduação, ao Neumir Sales amigo que foi meu colega de pós-graduação e que esteve presente em vários momentos, a Gabriela que me ajudou muito nessa reta final, dias de blot intermináveis. Aos alunos de IC do LETFis e aos membros do GENE, Ramona, Julia, Lucas, Vinicius. Aos alunos de pós-graduação do LETFis com quem tive a oportunidade de conviver com Dirceu, Carina, Juliana, Maíra e Gra. Um agradecimento enorme a Stefanyne Santos, a melhor aluna de IC que poderia ter, comprometida, compromissada e uma amiga ganhei desde antes desse mestrado se iniciar, participou ativamente de todos os processos do mestrado, a sua ajuda agregou muito ao projeto.

Aos meus companheiros que conviveram mais de perto comigo no LETFis, Fê, obrigado pelo bom humor de sempre e pelas conversas sem sentido, Cintia Maria uma das pessoas mais desorientada e orientada ao mesmo tempo, surta com certa facilidade e fica tranquila na mesma proporção, obrigado por todos os momentos e ajuda no laboratório. Bruno e Liliane, que dupla esses dois formam, obrigado por me ensinarem grande parte do pouco que sei sobre cuidados animais, cuidados laboratoriais, preparações, organização, etc. Lili que é quase uma irmã de outra mãe, pensamos igual em muitas coisas e é uma amiga sensacional, Bruno, que tenho prazer de chamar de amigo, é uma das pessoas mais tranquilas e serenas que já conheci. Está sempre de bom humor e com um assunto bem “acadêmico” para discutir.

E por último, mas não menos importante um agradecimento especial a Talita Emanuela, que esteve comigo durante quase toda essa trajetória, seja em finais de semana, feriados, horas extras de laboratório ou indo pra UFMG fazer cortes e aprender perfusão. Que se tornou mais que uma amiga de laboratório, uma companheira para a vida, obrigado por toda a sua ajuda, conselhos e conversas.

Obrigado a todos que participaram direta e indiretamente desse trabalho, afinal ninguém faz nada sozinho, muito menos eu.

## RESUMO

**Introdução:** O uso de decanoato de nandrolona (DN) é frequentemente utilizado como esteroide anabólico androgênico (EAA), em doses suprafisiológicas, por atletas e não atletas, com fins de melhoria de desempenho esportivo ou estético. Recentes estudos têm mostrados efeitos deletérios no hipocampo e prejuízo na aprendizagem/memória com o uso de DN. Em contrapartida, muitos estudos têm mostrado um aumento da plasticidade cerebral em ratos submetidos a treinamento resistido (TR), mas nenhum ainda verificou o uso de DN na aprendizagem/memória associado ao TR. Devido ao fato de ser muito comum o uso do DN, em doses suprafisiológicas, por praticantes recreativos de TR e principalmente por atletas amadores e profissionais para aceleração do desempenho, torna-se fundamental entender como o DN pode interferir nos benefícios do TR na aprendizagem/memória. **Objetivo:** avaliar os efeitos do DN associado ao TR, na aprendizagem/memória e neuroplasticidade cerebral de ratos Wistar. **Materiais e Métodos:** Os animais foram distribuídos em quatro grupos (N= 12): a) SED/SAL; b) SED/DECA; c) TREIN/SAL; d) TREIN/DECA. O uso do DN foi administrado em dose suprafisiológica para simular o uso abusivo que ocorre em humanos. Para isso, a dose administrada nos animais foi de 15mg/Kg ao dia, por 8 semanas (5 dias por semana). O TR foi realizado em escada adaptada e consistiu em 40 dias de treino (8 semanas). Cada sessão de treino consistiu em 8 séries (2x50%, 2x75%, 2x90%, 2x100%) com sobrecarga aplicada depois de um teste de força máxima. Após a intervenção, os animais foram submetidos ao teste de reconhecimento de objetos (NOR). **Resultados:** Treinamento Resistido, no momento pré (SEM 1) sem diferença entre os grupos. No grupo SED/SAL SEM 1 (279,8±29,95g) e SEM 8 (297,4±29,06g)  $p>0,05$  sem diferença. Grupo SED/DECA SEM 1 (264,1±22,47g) e SEM 8 (446,9±19,49g)  $p<0,05$ . Grupo TREI/SAL SEM 1 (294,4±31,20g) e SEM 8 (933,3±51,87g)  $p<0,05$ . Grupo TREI/DECA SEM 1 (319,2±29,55g) e SEM 8 (1086±95,88g). No momento pós (SEM 8) diferença entre grupo SED/DECA (446,9±19,49g) em relação aos grupos TREI/SAL (933,3±51,87g) e TREI/DECA (1086±95,88g)  $p<0,05$ . Diferença no momento pós para o grupo TREI/SAL (933,3±51,87g) em relação ao grupo TREI/DECA (1086±95,88g)  $p<0,05$ . Treino do NOR não houve diferença entre os grupos. Aprendizagem em curto prazo. No (A) SED/SAL, maior exploração do objeto novo, no (B) SED/DECA, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto familiar, (C) TREI/SAL, maior exploração do objeto novo (D) TREI/DECA não houve preferência por nenhum objeto. Aprendizagem em longo prazo (A) SED/SAL maior exploração do objeto novo (B) SED/DECA, maior exploração do objeto familiar, (C) TREI/SAL, maior exploração do objeto novo (D)



TREI/DECA não houve preferencia por nenhum objeto. Memória de curto prazo (A) representa os dados em relação ao objeto familiar. SED/SAL ( $24,82 \pm 5,7$  seg), SED/DECA ( $39,18 \pm 15,4$  seg) e TREI/SAL ( $14,00 \pm 3,8$  seg)  $p < 0,05$ . SED/DECA ( $39,18 \pm 15,4$  seg) TREI/SAL ( $14,00 \pm 3,8$  seg)  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $14,00 \pm 3,8$  seg) TREI/DECA ( $30,18 \pm 16,2$  seg)  $p < 0,05$ . (B) representa os dados em relação ao objeto novo. SED/SAL ( $36,55 \pm 10,5$  seg) SED/DECA ( $24,91 \pm 10,3$  seg) e TREI/SAL ( $55,18 \pm 10,9$  seg)  $p < 0,05$ . SED/DECA ( $24,91 \pm 10,3$  seg) TREI/SAL ( $55,18 \pm 10,9$  seg)  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $55,18 \pm 10,9$ ) TREI/DECA ( $24,36 \pm 9,3$ )  $p < 0,05$ . (C) representa o índice de discriminação na memória de curto prazo SED/SAL ( $0,58 \pm 0,1$ ) SED/DECA ( $0,38 \pm 0,12$ ) e TREI/SAL ( $0,79 \pm 0,04$ )  $p < 0,05$ . SED/DECA ( $0,38 \pm 0,12$ ) TREI/SAL ( $0,79 \pm 0,04$ )  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $0,79 \pm 0,04$ ) TREI/DECA ( $0,46 \pm 0,13$ )  $p < 0,05$ . Memória de longo prazo. (A) representa os dados em relação ao objeto familiar. SED/SAL ( $21,55 \pm 6,9$  seg) SED/DECA ( $40,18 \pm 13,6$  seg)  $p < 0,05$ , SED/DECA ( $40,18 \pm 13,6$  seg) TREI/SAL ( $15,00 \pm 8,4$  seg)  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $15,00 \pm 8,4$  seg) TREI/DECA ( $28,18 \pm 9,1$  seg)  $p < 0,05$ . (B) representa os dados em relação ao objeto novo. SED/SAL ( $40,45 \pm 17,3$  seg) SED/DECA ( $22,55 \pm 4,6$  seg)  $p < 0,05$ . SED/DECA ( $22,55 \pm 4,7$  seg) TREI/SAL ( $57,82 \pm 22,2$  seg)  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $57,82 \pm 22,2$  seg) TREI/DECA ( $16,91 \pm 7,4$  seg)  $p < 0,05$ . (C) representa o índice de discriminação na memória de longo prazo SED/SAL ( $0,63 \pm 0,1$ ) SED/DECA ( $0,36 \pm 0,1$ )  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $0,80 \pm 0,1$ ) e TREI/DECA ( $0,38 \pm 0,1$ )  $p < 0,05$ . SED/DECA ( $0,36 \pm 0,1$ ) TREI/SAL ( $0,80 \pm 0,1$ )  $p < 0,05$ , TREI/SAL ( $0,80 \pm 0,1$ ) TREI/DECA ( $0,38 \pm 0,1$ )  $p < 0,05$ . **Conclusões:** O treinamento resistido se mostrou eficiente, pois conseguiu aumentar a carga de trabalho durante as 8 semanas de intervenção, além de ter proporcionado uma melhora no teste de reconhecimento de objetos, tanto de aprendizagem quanto nas memórias de curto e longo prazo. O decanoato de nandrolona mostrou o seu efeito anabólico, ao potencializar os efeitos do TR no ganho da força muscular. No entanto, atuou como um agente prejudicial na função cerebral e causou prejuízo de aprendizagem e memórias. Além disso, o DN associado ao TR causou uma supressão dos efeitos benéficos do TR na saúde cerebral, o que prejudicou a aprendizagem e memórias.

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of nandrolone decanoate (ND) is frequently used as an androgenic anabolic steroid (AAS) at supraphysiological doses by athletes and non-athletes for the purpose of improving sports or aesthetic performance. Recent studies have shown deleterious effects on the hippocampus and learning / memory impairment with the use of ND. In contrast, many studies have shown an increase in brain plasticity in rats submitted to resistance training (RT), but none have yet verified the use of ND in training / training associated with RT. Due to the fact that the use of ND in supraphysiological doses by recreational RT practitioners and mainly by amateur and professional athletes for performance acceleration is very common, it is fundamental to understand how ND can interfere with the benefits of RT in learning /memory. **Objective:** To evaluate the effects of RT associated to ND at a dose of 15mg / kg in learning / memory and brain neuroplasticity of Wistar rats. **Materials and Methods:** Animals were divided into four groups (N = 12): a) SED/SAL; b) SED/DECA; c) TREIN/SAL; d) TREI /DECA. The use of ND was administered at supraphysiological doses to mimic the abusive use that occurs in humans. For this, the dose administered in the animals was 15mg / kg daily, for 8 weeks (5 days a week). The RT was performed on an adapted ladder and consisted of 40 training days (8 weeks). Each training session consisted of 8 series (2x50%, 2x75%, 2x90%, 2x100%) with applied overload after a maximum force test. After the intervention, the animals were submitted to the object recognition test (NOR). **Results:** Resistance training, at the pre-test (SEM 1) with no difference between the groups. In the group SED/SAL SEM 1 ( $279.8 \pm 29.95\text{g}$ ) and SEM 8 ( $297.4 \pm 29.06\text{g}$ )  $p > 0.05$  without difference. Group SED/DECA SEM 1 ( $264.1 \pm 22.47\text{g}$ ) and SEM 8 ( $446.9 \pm 19.49\text{g}$ )  $p < 0.05$ . Group TREI/SAL SEM 1 ( $294.4 \pm 31.20\text{g}$ ) and SEM 8 ( $933.3 \pm 51.87\text{g}$ )  $p < 0.05$ . Group TREI/DECA SEM 1 ( $319.2 \pm 29.55\text{g}$ ) and SEM 8 ( $1086 \pm 95.88\text{g}$ ). At the post-stage (SEM 8) difference between the SED/DECA group ( $446.9 \pm 19.49\text{g}$ ) in relation to the TREI/SAL groups ( $933.3 \pm 51.87\text{g}$ ) and TREI/DECA groups ( $1086 \pm 95.88\text{g}$ )  $p < 0.05$ . Difference in the post-moment for the TREI/SAL group ( $933.3 \pm 51.87\text{g}$ ) in relation to the TREI/DECA group ( $1086 \pm 95.88\text{g}$ )  $p < 0.05$ . NOR training did not differ between groups. Short-term learning. In the (A) SED/SAL, greater exploration of the new object, in the (B) SED/DECA, in this group there was a greater exploration of the familiar object, (C) TREI/SAL, greater exploration of the new object, (D) TREI/DECA there was no preference for any object. Long-term learning (A) SED/SAL greater exploration of the new object, (B) SED/DECA, greater exploration of the familiar object, (C) TREI/SAL, greater exploration of

the new object, (D) TREI / DECA there was no preference for any object. Short-term memory (A) represents the data relative to the familiar object. SED/SAL ( $24.82 \pm 5.7$ sec), SED/DECA ( $39.18 \pm 15.4$  sec) and TREI/SAL ( $14.00 \pm 3.8$  sec)  $p < 0.05$ . SED/DECA ( $39.18 \pm 15.4$  sec) TREI/SAL ( $14.00 \pm 3.8$  sec)  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $14.00 \pm 3.8$  sec) TREI/DECA ( $30.18 \pm 16.2$  sec)  $p < 0.05$ . (B) represents the data relative to the new object. SED/SAL ( $36.55 \pm 10.5$  sec) SED/DECA ( $24.91 \pm 10.3$  sec) and TREI/SAL ( $55.18 \pm 10.9$  sec)  $p < 0.05$ . SED/DECA ( $24.91 \pm 10.3$  sec) TREI/SAL ( $55.18 \pm 10.9$  sec)  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $55.18 \pm 10.9$  sec) TREI/DECA ( $24.36 \pm 9.3$  sec)  $p < 0.05$ . (C) represents the discrimination index in the short term memory SED / SAL ( $0.58 \pm 0.1$ ) SED / DECA ( $0.38 \pm 0.12$ ) and TREI / SAL ( $0.79 \pm 0.04$ )  $p < 0.05$ . SED/DECA ( $0.38 \pm 0.12$ ) TREI/SAL ( $0.79 \pm 0.04$ )  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $0.79 \pm 0.04$ ) TREI/DECA ( $0.46 \pm 0.13$ )  $p < 0.05$ . Long-term memory. (A) represents the data relative to the familiar object. SED/SAL ( $21.55 \pm 6.9$  sec) SED/DECA ( $40.18 \pm 13.6$  sec)  $p < 0.05$ , SED/DECA ( $40.18 \pm 13.6$  sec) TREI/SAL ( $15.00 \pm 8.4$  sec)  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $15.00 \pm 8.4$  sec) TREI/DECA ( $28.18 \pm 9.1$  sec)  $p < 0.05$ . (B) represents the data relative to the new object. SED/SAL ( $40.45 \pm 17.3$  sec) SED/DECA ( $22.55 \pm 4.6$  sec)  $p < 0.05$ . SED/DECA ( $22.55 \pm 4.7$  sec) TREI/SAL ( $57.82 \pm 22.2$  sec)  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $57.82 \pm 22.2$  sec) TREI/DECA ( $16.91 \pm 7.4$  sec)  $p < 0.05$ . (C) represents the index of discrimination in the long-term memory SED/SAL ( $0.63 \pm 0.1$ ) SED/DECA ( $0.36 \pm 0.1$ )  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $0.80 \pm 0.1$ ) and TREI/DECA ( $0.38 \pm 0.1$ )  $p < 0.05$ . SED/DECA ( $0.36 \pm 0.1$ ) TREI/SAL ( $0.80 \pm 0.1$ )  $p < 0.05$ , TREI/SAL ( $0.80 \pm 0.1$ ) TREI/DECA ( $0.38 \pm 0.1$ )  $p < 0.05$ . **Conclusions:** Resistance training proved to be efficient, as it managed to increase the work load during the 8 weeks of intervention, as well as to provide an improvement in the object recognition test, both in learning and in the short and long term memories. Nandrolone decanoate showed its anabolic effect, potentiating the effects of RT on muscle strength gain. However, it acted as a detrimental agent in brain function and caused learning impairments and memories. In addition, the ND associated with RT caused a suppression of the beneficial effects of RT on brain health, which impaired learning and memories.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1:</b> Estrutura química da testosterona (A), Nandrolona (B) e o processo de esterificação do grupamento 17 hidróxi que origina decanoato de nandrolona (C)..... | 20 |
| <b>Figura 2:</b> Distribuição dos animais nos grupos de estudo. ....   | 33 |
| <b>Figura 3:</b> Fluxograma experimental.....  | 34 |
| <b>Figura 4:</b> Esquematização de uma semana de treinamento. ....   | 35 |
| <b>Figura 5:</b> Teste de carga e Familiarização. ....   | 36 |
| <b>Figura 6:</b> Dinâmica das fases do Teste de reconhecimento de objetos.....   | 37 |
| <b>Figura 7:</b> Teste de carga do treinamento resistido. ....   | 39 |
| <b>Figura 8:</b> Tempo de exploração do treino. ....   | 40 |
| <b>Figura 9:</b> Aprendizagem no reconhecimento de objetos MLP. ....   | 41 |
| <b>Figura 10:</b> Aprendizagem no reconhecimento de objetos MLP. ....  | 42 |
| <b>Figura 11:</b> Memória de curto prazo. ....   | 43 |
| <b>Figura 12:</b> Memória de longo prazo.....  | 44 |

## **LISTA DE SIGLAS**

$\alpha$ : Alfa

$\beta$ : Beta

ACMS: Colégio Americano de Medicina Esportiva

BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro

CA: Corno de Amon

CE: Córtex entorrinal

CEUA: Comitê de ética e utilização animal

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

COI: Comitê Olímpico Internacional

DEFi: Departamento de Educação Física

DG: Giro Denteado

DHEA: Esteroide adrenal dehidroepiandrosterona

DN: Decanoato de Nandrolona

EAA: Esteroides Anabólicos Androgênicos

FGF-2: Fator de crescimento do fibroblástico 2

IGF-1: Fator de crescimento semelhante a insulina 1

LAM: Labirinto Aquático de Morris

NGF: Fator de crescimento do nervo

NOR: Teste de reconhecimento de objeto novo

OF: Objeto familiar

ON: objeto novo

SNC: Sistema Nervoso Central

SED/SAL: Grupo Sedentário/ Salina

SED/DECA: Grupo Sedentário/ Decanoato de nandrolona

TREI/SAL: Grupo de treinamento/ Salina

TREI/DECA: Grupo de treinamento/ Decanoato de nandrolona

TrkB: Tropomiosina quinase B

TR: Treinamento Resistido

TF: Tempo de exploração do objeto familiar

TN: Tempo de exploração do objeto novo

WADA: Agencia Mundial Anti Doping

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>15</b> |
| <b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>                               | <b>18</b> |
| 2.1. ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA) .....                 | 18        |
| 2.1.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE OS EAA's .....                         | 18        |
| 2.1.2 MECANISMO DE AÇÃO. ....                                       | 19        |
| 2.2 OS EAA E A SUA INSERÇÃO NO ESPORTE.....                         | 21        |
| 2.3 TREINAMENTO RESISTIDO E ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS..... | 22        |
| 2.4 PROCESSOS DE APRENDIZAGEM E MEMÓRIA.....                        | 24        |
| 2.5 EFEITOS DO TR E EAA NA PLASTICIDADE HIPOCAMPAL.....             | 28        |
| 2.6 EXERCÍCIO FÍSICO, EAA E APRENDIZAGEM/ MEMÓRIA.....              | 30        |
| <b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>                                       | <b>31</b> |
| <b>4. OBJETIVOS .....</b>   | <b>32</b> |
| <b>5. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                 | <b>33</b> |
| 5.1 ANIMAIS E CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS.....                          | 33        |
| 5.1.1 GRUPOS DE ESTUDO.....   | 34        |
| 5.2- DESENHO EXPERIMENTAL.....                                      | 34        |
| 5.2.1 PROGRAMA DE TREINAMENTO RESISTIDO .....                       | 35        |
| 5.2.2 TESTE DE CARGA.....   | 36        |
| 5.2.3 APLICAÇÃO DAS DROGAS.....                                     | 36        |
| 5.2.5 TESTE DE RECONHECIMENTO DE OBJETOS.....                       | 37        |
| 5.2.6 COLETA, PROCESSAMENTO E ARMAZENAMENTO DOS MATERIAIS .....     | 38        |
| 5.3- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....                                       | 38        |
| <b>6. RESULTADOS .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>7. DISCUSSÃO .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>8. CONCLUSÃO.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>9. REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>54</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

Os hormônios esteroides anabólicos androgênicos (EAA) compreendem a testosterona e seus derivados. Eles são produzidos nos testículos e no córtex adrenal, e promovem as características sexuais secundárias associadas à masculinidade (ARLT, 2006). Os EAA são derivados do colesterol e atuam mais especificamente no controle do metabolismo, sistema imunológico e sexual (ARLT, 2006; ARVARY; POPE, 2000; BOND; CHOI; POPE, 1995). As glândulas adrenais e os ovários representam as principais fontes de androgênios (hormônios sexuais) em mulheres e as glândulas adrenais e os testículos nos homens. O esteroide adrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) representa o precursor crucial da biossíntese dos esteroides sexuais testosterona e estradiol e possui fraca ação androgênica. Os precursores principais da testosterona são a pregnolona, progesterona e hidroxiprogesterona (ARLT, 2006). Por atuarem em diferentes níveis fisiológicos, os EAA têm sido considerados aplicáveis em diferentes quadros clínicos, como no tratamento das deficiências androgênicas (hipogonadismo, puberdade e crescimento retardados, micro pênis neonatal, deficiência androgênica parcial em idosos e deficiência androgênica secundária a doenças crônicas), osteoporose, anemias de causa renal ou medula óssea, cardiopatias como agente antiestrogênico e antianginoso, sarcopenia e outros quadros clínicos. No entanto, os EAA não vêm sendo utilizados somente com propósitos médicos, mas com o de aumentar a massa muscular, força, resistência muscular, acelerar a recuperação de lesões em atletas e praticantes de exercícios físicos. (EBERLING; KOIVISTO, 1994; ENGLISH et al., 2000; FALKENSTEIN et al., 2006; HANDELSMAN, 2006). Tal uso indiscriminado pode gerar uma série de problemas sistêmicos em todo o organismo, por exemplo, no sistema cardiovascular (HA; WEINRAUCH; BRENSILVER, 2018; VOLTERRANI; ROSANO; IELLAMO, 2012), no sistema renal (KANTARCI et al., 2017) além de outros sistemas (CHANG et al., 2018; LUSETTI et al., 2018); no entanto, os processos deletérios dos EAA no sistema nervoso central ainda não são totalmente claros.

Os EAA apresentam funções na diferenciação sexual do Sistema Nervoso Central (SNC) no período embrionário e interferem na conduta sexual masculina e agressividade. O processo de diferenciação sexual cerebral não está totalmente esclarecido, mas parece ser importante a aromatização da testosterona em estrogênios no cérebro. Todavia, em alguns estudos (LERANTH; PETNEHAZY; MACLUSKY, 2003) foi mostrado que o crescimento sináptico no hipocampo de ratos adultos castrados, não era mediado por estradiol e sim por andrógenos. Isso mostrou o papel do neuroesteróide na plasticidade sináptica hipocampal. No entanto, esses efeitos moduladores são pouco entendidos e merecem investigação. Em recente estudo do nosso grupo,

foi mostrado que uma dose de 5,0 mg/kg de decanoato de nandrolona (DN) por quatro semanas juntamente com treinamento resistido (TR) afetou negativamente a plasticidade hipocampal, prejudicando o efeito benéfico do exercício. Nos grupos submetidos a DN foram observadas, no hipocampo, a diminuição do número de células ki-67 (marcador de proliferação celular) e o aumento da atividade pró-apoptótica (aumento da expressão da Bax e diminuição da Bcl-2 (NOVAES GOMES et al., 2014).

No que se diz respeito aos efeitos dos EAA na cognição e humor em doses suprafsiológicas, os EAA podem elevar a atividade dopaminérgica e serotoninérgica no sistema límbico, o que pode modificar os centros de controle do humor, comportamento e recompensa e causar dependência química e outros transtornos psiquiátricos (KURLING et al., 2005). Como efeitos colaterais observam-se hipercolesterolemia, hepatotoxicidade, hipertensão, infarto e acidente vascular encefálico após uso crônico e abusivo de EAA (ISHAK; ZIMMERMAN, 1987; VAN AMSTERDAM; OPPERHUIZEN; HARTGENS, 2010). Em estudo, (TUGYAN et al., 2013) demonstraram que a administração de altas doses de DN 10 mg/kg durante 8 semanas em ratos aumentou a apoptose e o estresse oxidativo no hipocampo e córtices parietal e pré-frontal. Estudos preliminares mostraram prejuízo no desempenho no teste no labirinto aquático de Morris (LAM) após administração suprafsiológica de DN 15mg/kg (MAGNUSSON et al., 2009) assim como no labirinto elevado em cruz em ratos tratados com repetidas doses elevadas de DN (KOUVELAS et al., 2008).

Em contrapartida, os EAA podem melhorar a aprendizagem e a memória em doses fisiológicas para adultos e idosos com ou sem declínio cognitivo, a dose de reposição em humanos é de 100 a 120 mg de testosterona por semana como aponta estudos de (BHASIN et al., 1996; HAJSZAN; MACLUSKY; LERANTH, 2008; WILSON, 1987). Neste sentido, estudos têm verificado a hipótese de que o efeito neuroprotetor do exercício físico pudesse ser influenciado por doses suprafsiológicas de EAA. Um estudo (HAJSZAN; MACLUSKY; LERANTH, 2008) mostrou que ratos administrados por 29 dias com DN (15mg/kg, a cada 3 dias no total de 10 injeções subcutâneas) e submetidos a 15 dias de atividade física voluntária em roda de corrida apresentaram alterações negativas significativas nos níveis do fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) seguidos de um déficit de desempenho no teste no LAM, indicando que o exercício voluntário foi incapaz de reverter os efeitos negativos das altas doses de esteroides. Mas todos esses estudos se mostram ainda contraditórios de maneira geral (HAJSZAN; MACLUSKY; LERANTH, 2008) principalmente quando se trata do exercício físico.



Atualmente se conhece bem o efeito do exercício aeróbio sobre a função cerebral e melhora da memória espacial, mas ainda são escassas as evidências sobre o TR (CASSILHAS et al., 2007, 2010, 2012; CLARKSON-SMITH; HARTLEY, 1989; ENGLISH et al., 2000). Os estudos mostram que os animais submetidos ao exercício físico forçado (esteira) ou não (roda de corrida) aumentam, no hipocampo, a neurogênese, a proliferação celular (PRAAG et al., 2006; STRANAHAN; KHALIL; GOULD, 2006; VAN PRAAG et al., 1999) e também a arborização dendrítica (EADIE; REDILA; CHRISTIE, 2005; GEORGIEVA; BOYADJIEV, 2004; STRANAHAN; KHALIL; GOULD, 2007). Outros mecanismos que podem estar relacionados com a neuroplasticidade induzida pelo exercício físico passam pela modulação da liberação e pela utilização de neurotransmissores, tal como as monoaminas, assim como a ação neurotrófica do BDNF (NEEPER et al., 1995; PRAAG et al., 2006; VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2004) e de fatores de crescimento com ação no SNC, por exemplo, o IGF-1 (DING et al., 2006; TREJO; CARRO; TORRES-ALEMA, 2001).

O teste de reconhecimento de objetos (NOR) se propõe testar a memória não espacial em roedores. Essa tarefa explora a tendência natural dos roedores em explorar novos itens e, dependendo da quantidade de tempo que os roedores passam explorando os objetos apresentados, inferências sobre a memória podem ser estabelecidas. A tarefa NOR oferece vantagens sobre outros testes de memória de objeto para avaliar a memória de reconhecimento porque não requer qualquer motivação, recompensa ou punição externa os procedimentos de tarefa NOR não geram condições estressantes, enquanto oferecem um teste robusto de memória não espacial em roedores (AGGLETON et al., 2010; BURKE et al., 2010; COHEN et al., 2013).

Alguns artigos trazem protocolos com o TR ao EAA, (KRAUSE NETO et al., 2018; LIMA et al., 2015; LUIJKX et al., 2013; SEYNNES et al., 2013), esses artigos mostram o efeito do treinamento associado ao esteroide em alguns sistemas do corpo humano, mas nenhum ainda avaliou o efeito benéfico do exercício resistido na memória e cognição combinado ao efeito deletério que supostamente os EAA podem causar.

Esse trabalho se faz necessário, uma vez que este tipo de exercício, o resistido, é o mais praticado pelas pessoas que geralmente utilizam de forma abusiva os EAA em academias de ginástica ou para melhorarem o desempenho esportivo. Especialmente entre os jovens, o uso abusivo de EAA é crescente e em geral, tem sido usado principalmente para estética, sem nenhuma relevância clínica. Neste sentido, é importante entender como uma dose suprafiológica de EAA associados ao exercício resistido pode afetar a aprendizagem e a memória em grupos treinados e não treinados que recebem o DN e em um grupo que passa apenas pelo treinamento. A nossa hipótese é que o treinamento mostrará um efeito benéfico nos testes que serão propostos,

enquanto os grupos que receberam o DN mostrem um efeito deletério do EAA na aprendizagem /comportamento.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS (EAA)**

Os EAA são derivados sintéticos da testosterona e assim como ela, exercem os seus efeitos em diversos tecidos, incluindo os tecidos musculares, fígado, rins, cérebro, ósseo, folículos pilosos da pele entre outros. (HARTGENS; KUIPERS, 2004; MOORADIAN; MORLEY; KORENMAN, 1987). Os efeitos androgênicos destes hormônios podem ser associados à masculinização e os efeitos anabólicos como aqueles associados com a síntese de proteínas. Durante a puberdade, os efeitos androgênicos que resultam no aumento da esteroidogênese testicular se manifestam pelo crescimento dos testículos, genitália externa e glândulas reprodutivas masculinas acessórias (próstata, vesículas seminais e bulbouretral) e inicia-se a atividade secretora (SALES; BRITZ, 1981).

#### **2.1.1 BREVE HISTÓRICO SOBRE OS EAA**

O mundo desconhecia o termo esteroides anabólicos androgênicos, ou simplesmente anabolizantes até meados do século XVIII, além dos seus efeitos e as mudanças que ela pode acarretar no organismo. Mas em 1849, Vinold Adolph Berthold, realizou a retirada dos testículos de um galo, observando uma redução das características masculinas comuns a espécie, levando a compreensão de quão importantes são os testículos, uma vez que, por meio da testosterona promovem a caracterização masculina desde o desenvolvimento do trato genital, até as manifestações das características secundárias, tais como: crescimento de pelos, crescimento da laringe e espessamento das cordas vocais, maior ativação das glândulas sebáceas, espessamento da pele e a fertilidade (CHAMBERLIN; MCGRATH; WASKELL, 1970).

Na antiguidade, diversos relatos demonstram que eram utilizadas secreções dos órgãos sexuais para tratar impotência sexual. No final do século XIX Charles Eduard Brown, fisiologista Francês, administrou em si próprio injeções de um líquido extraído dos testículos de porcos da Índia e de cães, afirmando uma elevação da sua intelectualidade e força física (FREEMAN et al., 2001; HOBERMAN; YESALIS, 1995). Em 1935 o cientista Butenandt, ao explorar fatos

históricos e relatos descobriu uma maneira de purificar a testosterona. Este foi apenas o início do avanço desta pesquisa inovadora que culminou na sintetização da testosterona. (BUTENANDT; HEUSNER, 1937; RUZIEKA; WETTSTEIN, 1935).

Diversos pesquisadores nos anos subsequentes se empenharam em modificar a estrutura da testosterona dando origem aos EAA, munindo a indústria farmacêutica de forma que a mesma desenvolveu diversas formas de EAA sintéticos com intuito de tratar doenças, podendo ser na forma de supositórios, cremes e até mesmo na forma de adesivos de fixação na pele, entretanto, os mais conhecidos são os administrados de forma injetável e oral (GROSSELLE et al., 2009).

Os EAA foram inicialmente desenvolvidos com fins terapêuticos. Como exemplo, pode-se citar o tratamento de pacientes com deficiência natural de andrógenos, na recuperação de cirurgias e atrofia muscular e por melhorarem o balanço de nitrogênio em estados catabólicos, prevenindo a perda de massa magra e reduzindo o aumento de tecido adiposo. Também no tratamento da osteoporose, do câncer de mama e anemias, uma vez que estimulam a eritropoiese (CELLOTTI; CESI, 1992; CREUTZBERG et al., 2003; HERBERT; ROVERE, 1984). Então, desviando-se de seu uso clínico, os EAA ganharam destaque principalmente no meio esportivo, devido às suas propriedades anabólicas que promovem o aumento de massa muscular, do desenvolvimento de força, da velocidade de recuperação da musculatura e o controle dos níveis de gordura corporal melhorando o desempenho físico e atlético (EVANS, 2004), sendo que a ação trófica do hormônio exógeno é mais pronunciada do que aquela observada pelos níveis normais de testosterona na circulação (CELLOTTI; CESI, 1992).

### 2.1.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS EAA

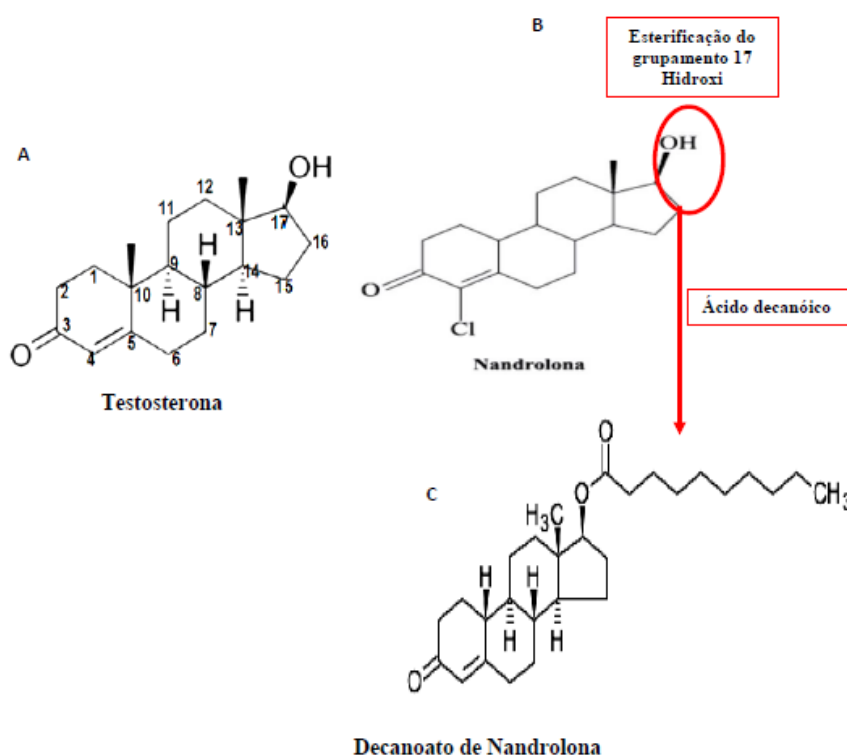
Sintetizada a partir do colesterol a testosterona é o principal hormônio esteroide e age tanto de forma anabólica quanto androgênica, por uma sequência de cadeias enzimáticas dentro das células de Leydig, localizadas no interstício do testículo maduro, a testosterona é secretada durante três épocas da vida, no primeiro trimestre da vida intrauterina, transitoriamente, na vida neonatal e continuamente após a puberdade. (KNOBIL; NEILL., 1988),

Seus níveis normais de produção no homem adulto é de cerca de 4 a 9 mg por dia, podendo ser aumentada pelo estímulo do exercício físico intenso. As mulheres produzem somente 0,5mg de testosterona/dia, daí a dificuldade em adquirir massa muscular (Machado; Ribeiro, 2004).

Por ter elevados efeitos androgênicos, a testosterona passou a sofrer modificações estruturais de modo a aumentar suas propriedades anabólicas além de reduzir seus efeitos

androgênicos (HARTGENS; KUIPERS, 2004). Dentre essas modificações é importante citar a 17  $\alpha$  alquilação, onde um grupamento metil ou etil é inserido na posição C17 $\alpha$ , permitindo a utilização destes na forma oral, uma vez que estas modificações implicam numa menor metabolização pelo fígado (SHAHIDI, 2001). Outra modificação é a esterificação do grupamento 17-hidroxi com uma longa cadeia de hidrocarbonetos, que retarda a biodegradação do EAA pelo organismo.

Então chegamos ao decanoato de nandrolona (DN), um dos anabólicos mais utilizados no mundo (BOFF, 2010; SILVA; MOREAU, 2003). Foi produzido pelo laboratório Organon® e introduzida no mercado em 1962 como uma preparação anabólica injetável com ação prolongada de até três semanas após a administração intramuscular em humanos (KUTSCHER; LUND; PERRY, 2002) (comercialmente conhecido com Deca-Durabolin®, Organon), onde a esterificação do grupamento 17 hidroxi da nandrolona com o ácido decanóico (Figura 1) proporciona ao EAA uma ótima atividade anabólica. (SHAHIDI, 2001).



**Figura 1:** Estrutura química da testosterona (A), Nandrolona (B) e o processo de esterificação do grupamento 17 hidroxi que origina decanoato de nandrolona (C). Adaptado e modificado de (KICMAN, 2008).

Os mecanismos de pelos quais os EAA exercem seus efeitos ainda permanecem pouco compreendidos. Basicamente por serem derivados sintéticos da testosterona, aplica-se a estes os mecanismos clássicos dos hormônios esteroides. Os EAA podem atuar diretamente em receptores

específicos, sendo que quando atingem a circulação sistêmica são transportados livres ou conjugados a proteínas transportadoras, entretanto somente na forma livre pode se difundir através das membranas de células alvo e alcançar os receptores proteicos intracelulares.

## 2.2 OS EAA E A SUA INSERÇÃO NO ESPORTE.

Muito utilizadas por atletas em busca de melhores desempenhos, os EAA são considerados substâncias proibidas pela Agência Mundial Antidoping WADA (WORLD ANTI-DOPING AGENCY, 2015) e classificadas como *doping*.

Segundo o Comitê Olímpico Internacional (COI), *doping* é definido como o uso de qualquer substância endógena ou exógena em quantidades ou vias anormais com a intenção de aumentar o desempenho do atleta em uma competição (GOLDWIRE; PRICE, 1995). (este trecho deveria ir juntamente com a parte que fala de doping pela primeira vez) Juntamente com os 2-b-agonistas, os EAA pertencem à classe dos agentes anabólicos que, somados a estimulantes, narcóticos, diuréticos e hormônios peptídicos, glicoprotéicos e análogos, compõem as substâncias proibidas, segundo o COI (CATLIN; THOMAS, 1996).

A associação de drogas no esporte é antiga e o desejo de superação sem respeitar limites pode ser evidenciado em diversas etapas da história da humanidade. Relatos do uso de plantas, ervas e cogumelos, com o intuito de favorecer o desempenho dos atletas também são encontrados desde as olimpíadas da Grécia Antiga, que foram iniciadas em 800 a.C. (APPLEGATE; GRIVETTI, 1997). Porém, com a descoberta da testosterona em 1905 e seu isolamento em 1935, muitos produtos sintéticos começaram a ser produzidos e a busca por estes recursos ergogênicos e passou a ser evidenciada entre atletas. Relatos apontam o uso de androgênios no final da Segunda Guerra Mundial para tratar pacientes que se encontravam em situação terminal, como vítimas de traumatismo e outras situações clínicas (SILVA; DANIELSKI; CZEPIELEWSKI, 2002).

Em 1939, Boje sugeriu que os hormônios sexuais poderiam aumentar o desempenho atlético. No ano de 1945, houve a popularidade no meio atlético através da publicação do escritor Paul de Kruiff, *The Male Hormone* (HOBERMAN; YESALIS, 1995). No final dos anos 40 e no início dos anos 50, culturistas da Costa Oeste dos Estados Unidos começaram a experimentar preparados de testosterona. As primeiras utilizações de esteroides anabolizantes com objetivos não terapêuticos datam de 1954, onde os EAA foram utilizados por atletas russos no Campeonato Mundial de Levantamento de peso realizado na Áustria, os relatos de eficácia na utilização destes medicamentos difundiram-se entre a comunidade dos levantadores de peso e, após, se difundiu

entre atletas de outras modalidades (HARTGENS; KUIPERS, 2004; HOBEBMAN; YESALIS, 1995). O Laboratório Ciba em 1956 projetou a metandrosterona comercializada com o nome de *Dianabol*, os relatos da eficácia desta droga difundiram-se pela comunidade de levantadores de peso. (GAMSTORP, 1964).

Os esteroides anabólicos só se tornaram mundialmente conhecidos no ano de 1960, quando o atleta Fred Ortiz apresentou-se com uma massa muscular muito superior a seus concorrentes no campeonato de fisiculturismo (DIRIX et al., 1988). Nas Olimpíadas de Tóquio, em 1964, os EAA foram muito utilizados em diversas modalidades (SILVA; DANIELSKI; CZEPIELEWSKI, 2002). Durante a competição "Mister America", em 1972, John Grimek estimou que 99% dos atletas estreantes fizeram ou faziam uso de esteroides (YESALIS et al., 1993).

Os EAA penetraram em outros esportes olímpicos, incluindo a natação, o esqui, o vôlei, o ciclismo, o handebol, o futebol, entre outros (HOBEBMAN; YESALIS, 1995). O controle de dopagem para detecção de EAA foi feito somente na Olimpíada de Montreal, em 1976. Um dos casos mais conhecidos foi o do atleta Benjamin S. Johnson, velocista jamaicano, naturalizado canadense, que em 1988 foi suspenso dos jogos Olímpicos de Seul, perdendo a sua medalha ao detectarem em sua urina a presença de estanozolol, um EAA de utilização proibido (CALFEE, 2006).

Durante as Olimpíadas de Sidney, em 2000, a nandrolona foi o EAA que ganhou destaque após a revelação do exame de diversos atletas importantes de modalidades esportivas que geralmente não empregavam anabolizantes. Dentre eles, o de Linford Christie (medalha de ouro olímpica em Barcelona em 1992) revelou a presença desse esteroide (ABBOTT, 2000).

## 2.3 TREINAMENTO RESISTIDO E EAA

Antes de 1990, o TR não fazia parte da recomendação em programas de exercício físico e reabilitação pelo Colégio Americano de Medicina Esportiva (ACSM). Em 1990 o ACSM reconheceu pela primeira vez o TR sendo importante em programas de exercícios físicos voltados para adultos de todas as idades e também hoje já se tem um melhor entendimento dos seus benefícios relacionados à saúde, sendo recomendado por organizações internacionais de saúde para grande parte da população, inclusive adolescentes, adultos e idosos, atendendo a toda população em geral (KRAEMER; RATAMESS, 2004).

O termo “treinamento resistido” faz referência a qualquer tipo de exercício contra uma resistência, quer seja ela uma carga opositora, o próprio peso corporal, resistências elásticas ou

resistência do ar (p. ex.: paraquedas de corrida). Entretanto, o termo “treinamento de força”, apesar de estar englobado no conceito de treinamento resistido, faz referência a exercícios contra uma resistência/carga externa facilmente conhecida/mesurável, condição que possibilita o controle minucioso das variáveis agudas do treinamento de força, principalmente a intensidade ou carga externa do exercício realizado (FLECK; KRAEMER, 2017).

O TR é uma modalidade de exercício físico praticado por indivíduos de diferentes faixas etárias, de ambos os sexos e com diferentes níveis de aptidão física. Consiste em uma atividade voltada para o desenvolvimento das funções musculares através da aplicação de sobrecargas, podendo esta ser imposta através de pesos livres, máquinas específicas, elásticos ou a própria massa corporal. Visa aumentar a força muscular e a melhora na capacidade funcional, tendo uma grande influência na composição corporal de seus praticantes e é utilizado para aumentar a capacidade do sistema neuromuscular e dependendo da especificidade do programa, aumentando força, potência, resistência muscular localizada, equilíbrio e coordenação motora (DIAS et al., 2005; FORJAZ et al., 2009; MARCHAND, 2001; VITAL et al., 2011).

Os efeitos benéficos do TR, que é um treinamento estruturado, planejado, dosado, de forma sistemática de atividade física com o objetivo de aumentar o desempenho físico ou melhora da saúde, já são bem descritos na literatura, nos resta associar esses benefícios ao cérebro, onde também nos últimos anos vem surgindo evidências enfatizando a existência de uma relação bidirecional entre desempenho físico e saúde cerebral (CASSILHAS; TUFIK; MELLO, 2016; LOPRINZI et al., 2013; MEEUSEN, 2014; PONCE; LOPRINZI, 2018)

Os processos neurobiológicos que são desencadeados pelo TR têm sido relacionados a melhorias ao desempenho cognitivo, mas, ainda não são totalmente compreendidos. Um possível mecanismo chave do TR que contribui para melhorias cognitivas é a liberação do IGF-1. O aumento do nível de IGF-1 é associado à proliferação, diferenciação, sobrevivência e migração de progenitores neuronais (BASSIL et al., 2014; DYER et al., 2016), processos sinápticos (por exemplo, Potenciação em Longo Prazo) (DEAK; SONNTAG, 2012; DYER et al., 2016), angiogênese no cérebro, neuroproteção, o crescimento axonal, a maturação dendrítica e a sinaptogênese (ÅBERG; BRYWE; ISGAARD, 2006; OHLSSON et al., 2009). Uma deficiência de IGF-1 está associada ao risco de ocorrer eventos cerebrovasculares prejudiciais (acidente vascular cerebral isquêmico ou comprometimento neurovascular).

Além disso, supõe-se que existe uma relação potencial entre a diminuição dos níveis de IGF-1 e doenças neurodegenerativas (BASSIL et al., 2014; CALVO et al., 2013; WESTWOOD et al., 2014), o que sugere que influenciar os níveis de IGF-1 é um alvo promissor para tratamentos eficientes. De fato, os níveis séricos de IGF-1 são aumentados após uma única sessão

de exercício resistido (ROJAS VEGA et al., 2010) e em longo prazo (BORST et al., 2001; TSAI et al., 2015). No entanto, atualmente há apenas pouca evidência postulando uma relação sólida entre a modulação induzida pelo exercício físico nas funções cognitivas e de liberação de IGF-1 (STEIN et al., 2018). Mesmo assim, um estudo revela que as alterações basais das concentrações de IGF-1 após um exercício de resistência em longo prazo a intervenção, estão associadas a melhorias no desempenho cognitivo (TSAI et al., 2015).

Em relação aos EAA, alguns trabalhos sugerem um aumento no comportamento típico de depressão ou humor disfórico com o uso dos EAA (RIEM; HURSEY, 1995; SU et al., 2014), sendo esse aumento considerado de severidade insuficiente para ser considerado um transtorno psiquiátrico (KANAYAMA; HUDSON; JR, 2009). Outros estudos sugerem que os esteroides podem causar sintomas hipomaniacos ou maníacos, incluindo comportamento agressivo ou violento em alguns indivíduos (POPE; KATZ, 1994). As alterações emocionais podem não ser explicadas somente pelos efeitos do halterofilismo e pela cultura das academias de ginástica, ou ainda pela personalidade dos usuários, pois estes sintomas não são encontrados nos não usuários com históricos atléticos semelhantes ou nos próprios usuários durante os intervalos em que não estão tomando as drogas (KANAYAMA; HUDSON; JR, 2009; POPE; KATZ, 1988, 1994; RIEM; HURSEY, 1995). O comportamento agressivo é um dos mais afetados pelo abuso de esteroides (MIDGLEY; HEATHER; DAVIES, 2001), inclusive podendo levar a crimes violentos (BEAVER et al., 2008).

## 2.4 PROCESSOS DE APRENDIZAGEM E MEMÓRIA.

Aprendizagem e memória são processos importantes pelos quais o ambiente altera o comportamento, aprendizado é o processo pelo qual uma nova informação é adquirida pelo sistema nervoso e a memória compreende os mecanismos de estocagem e recuperação dessa informação. O aprendizado pode também ser visto como um fortalecimento diferencial de uma dentre várias respostas evocadas por uma ou algumas situações. Um estímulo pode levar ao fortalecimento de uma resposta já existente e também à formação de novas respostas (HULL, 1943).

Apesar da grande quantidade de informação armazenada em nosso cérebro, ainda somos capazes de guardar uma informação adquirida pela experiência quanto a sua evocação, quando necessária, são funções altamente complexas exercidas pelo cérebro. Sem essas habilidades, outras funções cognitivas não seriam possíveis.(KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000)



A memória pode ser classificada de diferentes maneiras, por exemplo, quanto ao tempo, dividida em duas fases: memória de curta duração (duração de até 6 horas) e a memória de longa duração (que pode perdurar por dias ou meses). A função da memória de curta duração é manter a resposta do indivíduo ao aprendizado recentemente adquirido, enquanto a memória de longa duração é lentamente construída através do tempo. (IZQUIERDO; MEDINA, 1997)(PARFITT et al., 2012)

A memória é formada por quatro processamentos sequenciais, eles são a codificação, consolidação, estocagem e evocação (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; LENT, 2004). A codificação é o processo pelo qual a nova informação aprendida será processada. É o primeiro contato com um novo conhecimento, quando identificamos uma nova informação e codificamos, por exemplo, uma imagem, uma palavra ou um rosto. A intensidade e a natureza desse primeiro contato são críticas para determinar o quanto essa informação será lembrada e estocada. Para que a memória persista e seja lembrada, a nova informação recebida deve ser completamente codificada. É importante integrar a nova informação com conhecimentos prévios, que já foram estabelecidos na memória. Uma nova informação adquirida, inicialmente sujeita a interferências do meio, pode ser consolidada, isto é, pode ocorrer a conversão de uma forma lábil numa forma mais estável (IZQUIERDO et al., 2004, 2006).

A consolidação pode ser vista como um processo duradouro, que pode acontecer dentro de poucas horas após a aquisição, meses ou até mesmo pela vida toda (IZQUIERDO et al., 2006). A consolidação envolve a expressão de alguns genes, síntese de proteínas e mudanças estruturais nas sinapses. Enquanto a codificação inicial da memória é um processo rápido a consolidação da memória é um processo contínuo, que pode acontecer por horas, dias, meses ou até mesmo anos.

A estocagem é o processamento da memória no qual esta será retida pelo período em que será utilizada. A estocagem da memória de longa duração tem uma capacidade quase ilimitada, enquanto a memória de curta duração é bastante restrita. (IZQUIERDO et al., 2006)

A evocação ocorre quando a informação guardada é recuperada e utilizada. Esse processo envolve a integração de diferentes informações, que são estocadas separadamente em diferentes sistemas de estocagem. (IZQUIERDO et al., 2006)

Existem várias evidências que demonstram a participação do hipocampo na consolidação e formação da memória de curta e longa duração, incluindo estudos envolvendo infusões locais de drogas e lesões do hipocampo com posterior verificação da integridade da memória através de tarefas comportamentais (SIEGEL et al., 1999; SWEATT, 2004).

Um dos mais famosos casos em humanos que demonstra a importância dessa estrutura para a memória foi relatado em 1966, Henry Molaison, o famoso paciente H. M. que sofreu uma

remoção bilateral do hipocampo, amígdala e parte da área multimodal associativa para controlar uma epilepsia, que até então não havia tratamento. Após a remoção, H. M. teve melhoras significativas das convulsões, porém, apresentou déficits de memória irreparáveis – H. M. estava profundamente amnésico. Ele continuava sendo capaz de formar uma memória de curta duração, mas não era mais capaz de guardar informações por mais de alguns minutos. Entretanto, as memórias formadas antes da cirurgia permaneciam intactas. Ele se lembrava de eventos que aconteceram na infância, continuava tendo domínio da linguagem com um bom vocabulário, não apresentando mudanças em sua personalidade ou motivação. Por outro lado, H. M. era incapaz de manter por mais de alguns minutos uma informação sobre fatos, pessoas e lugares. Também apresentava dificuldades para orientar-se espacialmente. (LENT, 2004)

A partir do H.M. puderam-se fazer mais dois tipos de diferenciação da memória: uma para habilidades e outra para conhecimento (SQUIRE, 2004). O que se sabe sobre pessoas, lugares e coisas e seus significados é o que podemos denominar de memória explícita. A memória explícita, também chamada de memória declarativa, é recordada por esforço consciente e deliberado, sendo uma memória flexível e que envolve a associação de várias informações. A formação da memória explícita requer o hipocampo e áreas corticais associadas (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; SQUIRE, 2004; SQUIRE; ZOLA, 1996).

A memória implícita é aquela que envolve a informação sobre o treinamento de habilidades reflexas, motoras ou perceptuais. A memória implícita, ou não declarativa, é recordada inconscientemente. Ela é rígida e fortemente conectada às condições de estímulos originais sob as quais o aprendizado ocorreu (GAZZANIGA; IVRY; MANGUN, 2006; KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; LENT, 2004; SQUIRE, 2004). Ela pode ser formada em várias regiões do cérebro, incluindo cerebelo e neocórtex. A memória implícita pode ser subdividida em associativa e não-associativa (GAZZANIGA; IVRY; MANGUN, 2006; KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; LENT, 2004; SQUIRE, 2004).

Habituação e sensibilização são dois tipos de memória não-associativas muito bem estudadas. (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; SIEGEL et al., 1999). A habituação é o decréscimo da resposta a um estímulo benigno quando este estímulo é apresentado repetidas vezes. Já a sensibilização é um aumento da resposta a um estímulo que representa uma experiência intensa e/ou nociva. Por exemplo, um animal pode ser acordado por um ruído de baixa intensidade. Após várias repetições, o mesmo ruído não mais afetará o comportamento do animal. Isso indica que houve uma habituação. No caso da sensibilização, podemos usar o exemplo da apresentação de um ruído de alta intensidade a um animal antes de um estímulo que cause dano ou dor. Nesse caso, o animal apresenta uma resposta mais vigorosa com a

apresentação posterior de vários ruídos de menor intensidade. No aprendizado associativo, dois estímulos estão associados entre si, ou uma resposta está associada com um evento ou tem uma consequência (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000). O condicionamento clássico, uma das classificações do aprendizado implícito demonstrado por Pavlov em 1927, estabelece um procedimento no qual interferências racionais podem fazer uma relação entre mudanças do comportamento (aprendizado) e o meio ambiente (estímulo).

O estudo de Pavlov pode se exemplificado pelos procedimentos experimentais realizados com cães. A apresentação repetida de um estímulo não condicionado, como o cheiro de carne, sem a intervenção de um experimentador, provoca salivação no animal. Cada nova apresentação do estímulo provoca uma resposta do animal. Caso um sinal sonoro seja acionado antes da apresentação do estímulo, o cão passa a associar o som ao cheiro da carne e, antecipadamente, já inicia a salivação, sem mesmo sentir o cheiro de carne. Portanto, há uma resposta não condicionada (salivação) a um estímulo não condicionado (apresentação do cheiro de carne). Com a introdução de um som, o estímulo passa a ser classificado como condicionado, com uma resposta condicionada, isto é, após o som o cão passa a salivar. O condicionamento clássico pode ser interpretado, portanto, como um aprendizado que prevê eventos no meio ambiente (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000; LENT, 2004; PAVLOV, 1927; SIEGEL et al., 1999).

O condicionamento operante é o segundo maior paradigma de aprendizado associativo (LENT, 2004; SIEGEL et al., 1999). O indivíduo aprende a utilizar uma alavanca ou uma chave e recebe um reforço positivo ou negativo. Podemos citar como exemplo, um rato numa caixa onde uma das paredes possui uma alavanca. Todas as vezes que o rato acionar a alavanca, ele recebe um reforço positivo, como comida. O oposto também pode acontecer: acionada a alavanca o indivíduo recebe um reforço negativo.(LENT, 2004)

A memória é extremamente complexa, com uma importante participação do hipocampo como estrutura envolvida em alguns processos mnemônicos. Apesar de não ser elucidado esse processo como um todo, sabe-se que ele tem um importante papel de transformar memórias de curto prazo para memórias de longo prazo; armazenando-as em diversas áreas corticais (SQUIRE, 2004).

## 2.5 EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA PLASTICIDADE HIPOCAMPAL.

A plasticidade pode ser entendida como mudanças estruturais e funcionais que ocorrem no sistema nervoso (entendida como neuroplasticidade) durante toda a vida, que permite ao

sistema nervoso central adquira novas informações para aprender, reorganizar as redes neuronais, e se recuperar de lesões cerebrais. Os mecanismos básicos que estão envolvidos na plasticidade incluem fatores anatômicos (através da ampliação ou diminuição da superfície dendrítica ou de populações neuronais), neuroquímicos (modificação de neurotransmissores e neuromoduladores), metabólicos (flutuações na atividade metabólica para utilização do oxigênio e da glicose), e eletrofisiológicos (alterações nas propriedades elétricas das células). Estas modificações são adaptativas e benéficas, mas também podem provocar alterações negativas para o cérebro (JOHNSTON, 2009; TROJAN; POKORNY, 1999).

O hipocampo, uma região altamente plástica no sistema nervoso central (SNC) é considerada a principal sede da memória e um importante componente do sistema límbico, unidade responsável pela formação das emoções (SANDERS; WILTGEN; FANSELOW, 2003).

É formado por duas áreas principais, o corno de Amon (CA) (CA1, CA2, CA3) e o giro denteado (GD)(KNAEPEN et al., 2010). As fibras que aferem ao hipocampo (vindas do córtex entorrinal) fazem sinapses com as células granulares e são chamadas de via perfurante. Das células granulares são projetados axônios (fibras musgosas) até à região CA3, onde se estabelecem sinapses com os dendritos das células piramidais, as quais, por sua vez, projetam os seus axônios para o exterior do hipocampo, além de enviar colaterais para a área CA1 (chamadas de colaterais de Schaffer), formando sinapses com as células piramidais de CA1 que por sua vez, emitem fibras para as camadas profundas do córtex entorrinal (CE). Este circuito córtex entorrinal-giro denteado-CA3-CA1 é denominado como via trisináptica e é composto por sinapses excitatórias, mas é inibido por interneurônios localizados no giro denteado e na região do CA(KNAEPEN et al., 2010).

Sabe-se que o exercício físico é um potente estimulador da plasticidade hipocampal (KNAEPEN et al., 2010). Os estudos mostram que os animais submetidos ao exercício aeróbio (esteira ou roda de corrida) aumentam a neurogênese, a proliferação celular e também a arborização dendrítica (STRANAHAN; KHALIL; GOULD, 2007; VAN PRAAG, 2005). Outros mecanismos que podem estar relacionados com a neuroplasticidade induzida pelo exercício físico passam pela modulação da liberação e pela utilização de neurotransmissores, tal como as monoaminas (EADIE; REDILA; CHRISTIE, 2005; TAMAKI; UCHIYAMA; NAKANO, 1992), assim como a ação neurotrófica do fator de crescimento derivado do cérebro (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) (NEEPER et al., 1995; VAN PRAAG, 2005; VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005; VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2004) e de fatores de crescimento com ação no SNC, por exemplo, o IGF-1(DING et al., 2006; TREJO; CARRO; TORRES-ALEMA, 2001).

O BDNF é o fator neurotrófico derivado do cérebro é da família das neurotrofinas que são fundamentais no desenvolvimento e contribuição para a neuroplasticidade o que, por sua vez, facilita o desempenho cognitivo (BORROR, 2017; HWANG et al., 2016).

A expressão aumentada de BDNF em animais treinados tem sido observada em neurônios de CA1, CA3 e giro denteado (NEEPER et al., 1995). Outros fatores tróficos, que também podem ser induzidos na formação hipocampal em resposta ao exercício físico, como o fator de crescimento neural (nerve growth factor, NGF) e o fator de crescimento fibroblástico 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) (GÓMEZ-PINILLA; DAO; SO, 1997; NEEPER et al., 1996), tem sua expressão transitória e menos evidente que a do BDNF, sugerindo então que ele seja o melhor candidato para mediar os efeitos a longo prazo do exercício no cérebro.

Além de participar no processo de ramificação e remodelamento de dendritos e axônios (LOM; COHEN-CORY, 1999; MCALLISTER; KATZ; LO, 1999; SHIMADA; MASON; MORRISON, 1998; YACOUBIAN; LO, 2000), formação de sinapses (ALSINA; VU; COHEN-CORY, 2001), da eficácia da transmissão sináptica e da síntese e liberação de neurotransmissores (KAFITZ et al., 1999; KANG; SCHUMAN, 1996; POO; BOULANGER, 1999), no processo de crescimento e funcional das sinapses excitatórias e inibitórias (RUTHERFORD; NELSON; TURRIGIANO, 1998; SEIL; DRAKE-BAUMANN, 2000; VICARIO-ABEJÓN et al., 1998) e da morte celular (FRIEDMAN, 2000).

As suas funções se dão através de dois receptores: o receptor de tropomiosina quinase B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB), membro da família dos receptores tirosina-quinase, e o receptor neurotrófico p75 (p75 neurotrophin receptor, p75ntr), membro da superfamília dos receptores de fatores de necrose tumoral (BIBEL; BARDE, 2000; CHAO, 2003; KAPLAN; MILLER, 2000). Que apesar de estarem no mesmo neurônio, desencadeiam efeitos celulares distintos quando são ativados: os receptores TrkB ativam vias de sinalização intracelulares relacionadas a sobrevivência, proliferação neuronal e plasticidade sináptica (MINICHIELLO, 2009), enquanto os receptores p75 ativam vias associadas à morte celular por apoptose (FRIEDMAN, 2000).

Sobre a plasticidade sináptica, muitos genes associados à plasticidade apoiam a função do BDNF induzido pelo exercício físico na comunicação celular (MOLTENI; YING; GÓMEZ-PINILLA, 2002; TONG et al., 2001). Isso tem sido observado, por exemplo, na expressão do ácido ribonucleico mensageiro (messenger ribonucleic acid, mRNA) para sinapsina I (MOLTENI; YING; GÓMEZ-PINILLA, 2002), proteínas que exercem uma importante função na fusão das vesículas sinápticas com a membrana celular (AUGUSTINE, 2001; JOVANOVIĆ et al., 2000).

A síntese de sinapsina I aumenta com a intensificação do exercício. (MOLTENI; YING; GÓMEZ-PINILLA, 2002).

Muitos estudos têm sugerido que o aumento das proteínas associadas às vesículas sinápticas está ligado à sinalização BDNF/TrkB. O exercício aumenta a expressão cerebral de BDNF, que por sua vez, promove um aumento da fosforilação da sinapsina I via receptores TrkB no terminal pré-sináptico (MOLTENI; YING; GÓMEZ-PINILLA, 2002; VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2003). O resultado final da ativação de sinapsina I via BDNF/TrkB é a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica (JOVANOVIC et al., 2000). Considerando que a liberação aumentada de neurotransmissores favorece a indução de LTP e a memória (MEDINA; IZQUIERDO, 1995), é bem provável que os efeitos benéficos do exercício nas funções cognitivas estejam diretamente relacionados ao aumento dos níveis de BDNF e TrkB no cérebro.

## 2.6 EXERCÍCIO FÍSICO, EAA E APRENDIZAGEM/ MEMÓRIA.

Os efeitos benéficos do exercício físico e de um treinamento estruturado, planejado, dosado, de forma sistemática de atividade física com o objetivo de aumentar o desempenho físico ou melhora da saúde, já são bem descritos na literatura. Associar esses benefícios ao cérebro, aonde também nos últimos anos vem surgindo evidências enfatizando a existência de uma relação bidirecional entre desempenho físico e saúde cerebral (LOPRINZI et al., 2013; PONCE; LOPRINZI, 2018).

Os EAA também já têm um efeito bem conhecido, afetando algumas vias cerebrais além de prejudicar a resposta em testes cognitivos e de memória. Estudos apontam para diminuição de vias serotoninérgicas (LINDQVIST et al., 2002), através de um de seus neurotransmissores 5-HT e de seus receptores específicos já mostraram que sua modulação interfere negativamente na memória (GRÖTICKE; HOFFMANN; LÖSCHER, 2008; LUCAS, 2009; MÜLLER et al., 2009), diminuição dos marcadores de proliferação celular, Ki-67 (NOVAES GOMES et al., 2014), diminuição do BDNF (TANEHKAR et al., 2013), aumento de Bax e diminuição de Bcl-2 (JOUKAR et al., 2017) ligados a fatores de apoptose celular, diminuição de IGF-1 (GRÖNBLADH et al., 2013).

Pode-se ver então que as vias ativadas pelo exercício físico são muito parecidas com as inibidas pelo DN, tentar entender qual efeito terá uma supremacia nessas vias é necessário, uma vez que atuam diretamente nos processos da memória, então os testes realizados nesse trabalho

podem dar uma ideia do que está se fazendo prevalecer durante o protocolo de exercício com a aplicação do DN.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Os poucos estudos que investigam o efeito de DN e exercício físico no cérebro se baseiam em protocolos de exercício aeróbio ou atividade voluntária, mas poucos deles testaram a hipótese em modelos de TR. Ainda, os estudos que com protocolo de TR e a utilização de DN são de doses próximas as fisiológicas, podendo não representar a realidade do uso abusivo pelos atletas e praticantes recreativos jovens de TR. Isso se faz necessário, uma vez que este tipo de exercício é o mais praticado pelas pessoas que geralmente utilizam de forma abusiva os EAA em academias de ginástica ou para melhorarem o desempenho esportivo. Especialmente entre os jovens, o uso abusivo de EAA é crescente e em geral, tem sido usado principalmente para estética, sem nenhuma relevância clínica. Neste sentido, é importante entender como uma dose suprafiológica de EAA associada ao exercício resistido pode afetar a aprendizagem/ memória, assim como a neuroplasticidade hipocampal.

#### **4. OBJETIVOS**

Avaliar os efeitos do DN associado ao TR, na dose de 15mg/kg, na aprendizagem/memória de ratos Wistar.

##### **4.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar os efeitos do TR associado ao DN, na dose de 15mg/kg, na força muscular, por intermédio do teste de carga.
- Avaliar os efeitos do TR associado ao DN, na dose de 15mg/kg, na aprendizagem/memória, por intermédio do teste de Teste de Reconhecimento de Objetos (Novel Object Recognition).

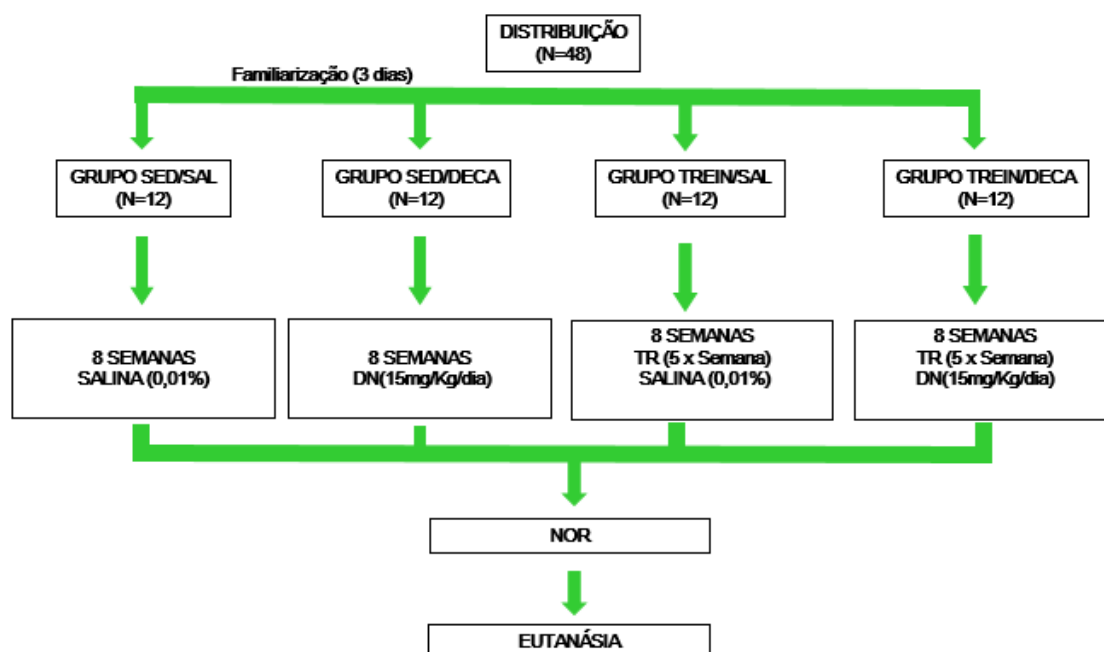


## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1. ANIMAIS E CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS

Os animais, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), foram alojados em conjunto de 4 animais por caixas de polipropileno e alocados em uma sala com temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  com ciclo claro-escuro invertido de 12 horas das 06 às 18 horas. Tiveram acesso *ad libitum* à ração comercial para roedores e água filtrada. No fim do experimento, os animais foram eutanasiados por decapitação em guilhotina. O manuseio dos animais e o protocolo de eutanásia foram realizados de acordo o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) obedecendo aos critérios da Lei Nº 11.794 de 8 de outubro de 2008. O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética e utilização animal CEUA-UFVJM, registro N. 015/2016.

Após o processo de familiarização ao aparato de treinamento, 48 ratos da linhagem Wistar, com pesos iniciais em torno de 250g e 60 dias de vida foram utilizados neste estudo. Os animais foram distribuídos nos respectivos grupos (Figura 2): controle sedentário salina (SED/SAL, n= 12), treinamento resistido salina (TREIN/SAL, n= 12), controle sedentário DN (SED/DN, n= 12) e treinamento resistido/DN (TREIN/DN, n= 12).



**Figura 2:** Distribuição dos animais nos grupos de estudo. SED/SAL: Sedentário/Salina; SED/DECA: Sedentário/Decanoato de Nandrolona; TREI/SAL: Treinamento/Salina TREI/DECA: treinamento/ decanoato de nandrolona; NOR: Teste de reconhecimento de Objetos.

### 5.1.1 Grupos de Estudo

**Grupo Sedentário/Salina (SED/SAL):** o grupo permaneceu sedentário durante todo o protocolo, participando apenas da familiarização e dos testes de carga na primeira e na última semana, além de ter recebido aplicações diárias (5x semana) de salina 0,9%.

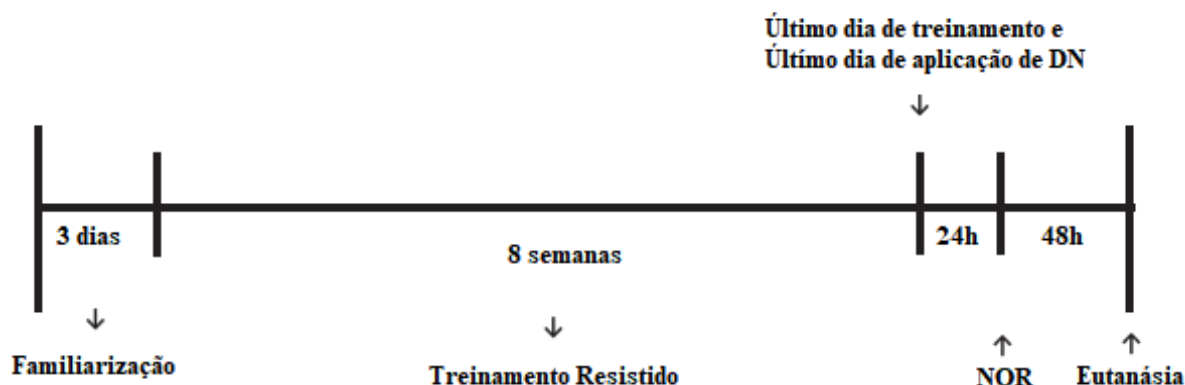
**Grupo Sedentário/Deca (SED/DECA):** o grupo permaneceu sedentário durante todo o protocolo, participando apenas da familiarização e dos testes de carga na primeira e na última semana, além de ter recebido aplicações diárias (5x semana) de Deca Durabolin® na dose de 15mg/kg/dia.

**Grupo Treinado/Salina (TREI/SAL):** o grupo participou do protocolo de treinamento resistido (5x por semana), participou da familiarização e dos testes de carga em todas as semanas, além de ter recebido aplicações diárias (5x semana) de salina 0,9%.

**Grupo Treinado/Deca (TREI/DECA):** o grupo participou do protocolo de treinamento resistido (5x por semana), participou da familiarização e dos testes de carga em todas as semanas, além de ter recebido aplicações diárias (5x semana) de Deca Durabolin® na dose de 15 mg/kg/dia.

## 5.2- DESENHO EXPERIMENTAL

Os animais, após atingir os 2 meses de vida, passaram por 3 dias de familiarização na escada, 8 semanas de TR, e aplicação de DN. 24 horas após a última aplicação de DN e o último dia de TR, os animais foram submetidos ao (NOR) Teste de reconhecimento de objetos que durou cerca de 48 horas e então foram eutanasiados por decapitação na guilhotina. (Figura 3).

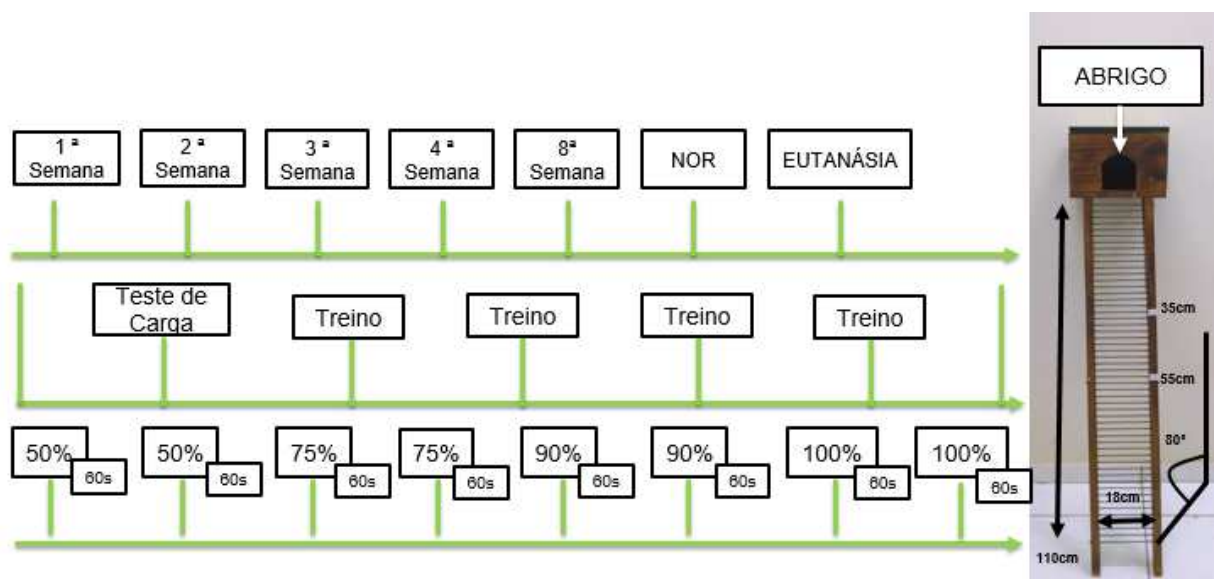


**Figura 3:** Fluxograma experimental.

### 5.2.1 Programa de Treinamento Resistido

O protocolo de TR e a familiarização ao aparato de subida em escada foi adaptado do estudo prévio de (CASSILHAS et al., 2012). Os animais que foram submetidos ao TR passaram pelo processo de familiarização no aparato de escalada em escada vertical (110cm altura X 18cm largura) inclinada a 80° e distância entre os degraus de 2cm. No topo da escada havia um abrigo que serviu para descanso do animal durante o treino. A familiarização consistiu de três dias, três tentativas a cada dia (Figura 4). Inicialmente o animal foi colocado no abrigo (topo da escada) por 60s seguido das tentativas. Na primeira tentativa, o animal foi colocado na parte proximal da escada, aproximadamente 35cm de altura até a porta do abrigo. Na segunda tentativa, o animal foi posicionado na metade da escada, aproximadamente 55cm de altura até a porta da câmara. Na terceira tentativa, o animal foi colocado no início da escada, aproximadamente 110 cm de altura até a porta da câmara, essa foi considerada como a tentativa principal. Após esse protocolo foi considerado que todos os animais aprenderam a escalar e a sua distribuição foi feita de forma homogênea nos dois grupos que realizaram o treinamento.

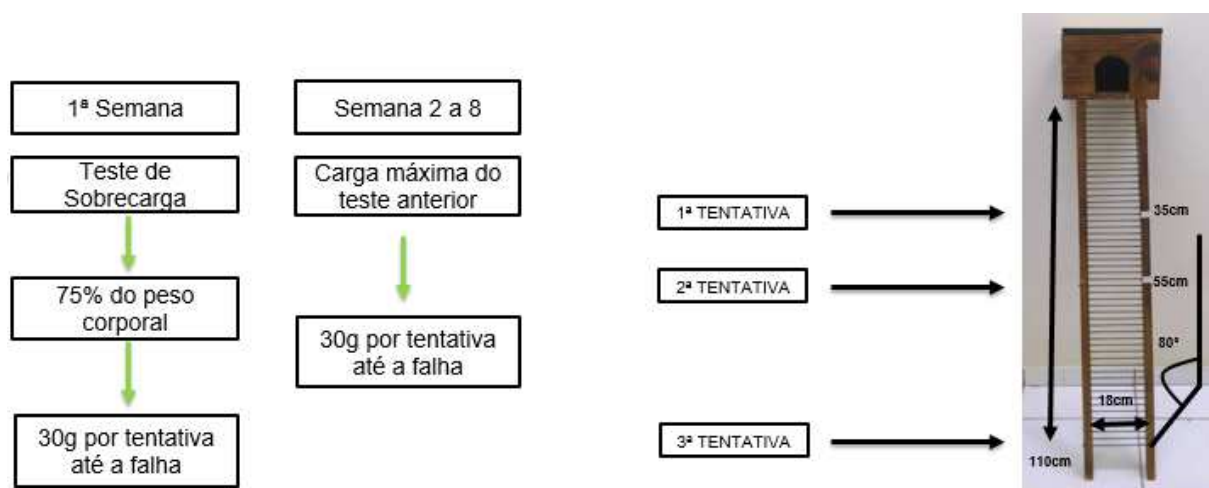
Três dias após a familiarização, se deu início ao protocolo de TR que consistiu de oito séries de escalada na escada com sobrecarga progressiva, fixada na calda do animal com a Scotch 23, fita de borracha (Scotch 3 M). Cada série teve em média de 8 a 12 movimentos de escalada (repetições). Nas duas primeiras séries, a sobrecarga foi de 50% do teste de carga do animal. Depois, a sobrecarga foi aumentando conforme as séries, sendo para a terceira e quarta 75%, quinta e sexta 90% e sétima e oitava 100% da carga obtida no teste de carga do animal. No intervalo de cada série, o animal repousou no abrigo ao topo da escada por 60s (Figura 4).



**Figura 4:** Esquematização de uma semana de treinamento, no primeiro dia o teste de carga e nos 4 dias subsequentes o treinamento, que no esquema acima exemplifica como foi feita a sessão de um dia de treinamento, 8 subidas na escada com pesos sendo inseridos a cada 2 subidas até os 100%. À direita tem-se uma foto da escada.

### 5.2.2 Teste de carga

O teste de carga foi aplicado na segunda feira de cada semana, no total foram oito testes que definiram a carga de trabalho para o resto da semana. Na primeira semana, após o período de familiarização, os animais foram colocados na escada com um peso de 75% do seu peso total, em um tubo falcon com pesos de pescaria fixada na calda do animal com a Scotch 23, fita de borracha (Scotch 3 M). A cada tentativa de subida bem-sucedida, são adicionados 30g de peso até o animal falhar. Nas semanas subsequentes o animal inicia o teste com o peso máximo alcançado na semana anterior e novamente são adicionados 30g de peso até o animal falhar na tentativa de subida, então o peso anterior é considerado como máximo e se considera esse peso para o treinamento durante a semana (NOVAES GOMES et al., 2014). (Figura 5).



**Figura 5:** À esquerda é exemplificado o teste de carga, da primeira semana e das outras semanas, uma vez que o primeiro teste é diferente. À direita temos a demonstração dos pontos que o animal sobe da escada durante a familiarização.

### 5.2.3 Aplicação das Drogas

Para o TR de 8 semanas, a dosagem diária de cada animal foi de: (15mg/kg/dia) de Decanoato de Nandrolona (deca-durabolin® - DN) via administração subcutânea, 5 vezes na semana (total de quarenta aplicações). Os grupos (SED/DECA) (TREIN/DECA) receberam DN na respectiva dosagem e os grupos (SED/SAL) e (TREIN/SAL) receberam salina (0,9%) via administração subcutânea da mesma maneira que os grupos experimentais. Essa dosagem se baseia em alguns estudos relatados na literatura científica que verificaram que as dosagens de 15 mg/kg (KINDLUNDH et al., 2001; LINDQVIST et al., 2002) está associada a dosagens

suprafisiológicas, consumidas de forma abusiva em humanos. Uma vez que a dosagem fisiológica gera em torno de 3 mg/kg em ratos, a dose utilizada de 15mg/kg é 5 vezes maior nesses animais o que se aproxima da dose suprafisiológica usada por humanos.

### 5.2.5 Teste de reconhecimento de objetos

O teste de reconhecimento de objetos foi realizado em uma caixa de formato quadrado, com paredes de madeira (Figura 6). Esse teste é amplamente utilizado para avaliar a capacidade de memorizar e reconhecer objetos, novos e já conhecidos. O teste foi realizado em três etapas. Na primeira etapa, dois objetos iguais foram colocados na caixa de testes (S1). Os ratos foram gentilmente colocados no centro da caixa e liberados para explorar o ambiente por 5 min. O segundo passo (S2) ocorreu 2 horas depois e foi conduzido da mesma maneira que S1, mas com um novo objeto no lugar de um objeto de S1. O terceiro passo (S3) ocorreu 24 horas depois e foi conduzido da mesma maneira que S1 e S2, mas com um novo objeto no lugar de um objeto de S1 (Figura 6). Os tempos gastos explorando a amostra e os novos objetos foram registrados separadamente no S2 e S3. Para analisar os resultados, a razão de discriminação que é calculado pela fórmula:  $TN / (TN + TF)$  onde TF é o tempo para explorar um objeto familiar, que já é conhecido do animal foi usado, e TN é o tempo gasto explorando o novo objeto (ROJAS et al., 2013). O natural é que os animais explorem o novo objeto, então é possível avaliar o estímulo pela razão de discriminação dos objetos (BAXTER, 2010).



**Figura 6:** Dinâmica das fases do Teste de reconhecimento de objetos. ■ Objeto A, ▲ Objeto B, ● Objeto C.

Outra análise feita no mesmo teste para aferir a aprendizagem do animal leva em conta a porcentagem de tempo explorando cada objeto durante as sessões de treinamento e teste para

averiguar se o animal realmente aprendeu a tarefa, esse teste é de extrema importância uma vez que sua análise é intra grupo, mostrando se aquele grupo reconhece o objeto novo. A análise é feita pela fórmula  $(\text{Tempo de exploração do objeto familiar} \times 100 / \text{soma do tempo de exploração dos dois objetos})$  a partir daí temos a porcentagem de exploração do objeto familiar, para aferir o percentual do objeto novo, se usa a mesma fórmula apenas trocando o objeto familiar pelo novo  $(\text{Tempo de exploração do objeto novo} \times 100 / \text{soma do tempo de exploração dos dois objetos})$  (FIGUEIREDO et al., 2013).

#### 5.2.6 Coleta, Processamento e Armazenamento dos Materiais

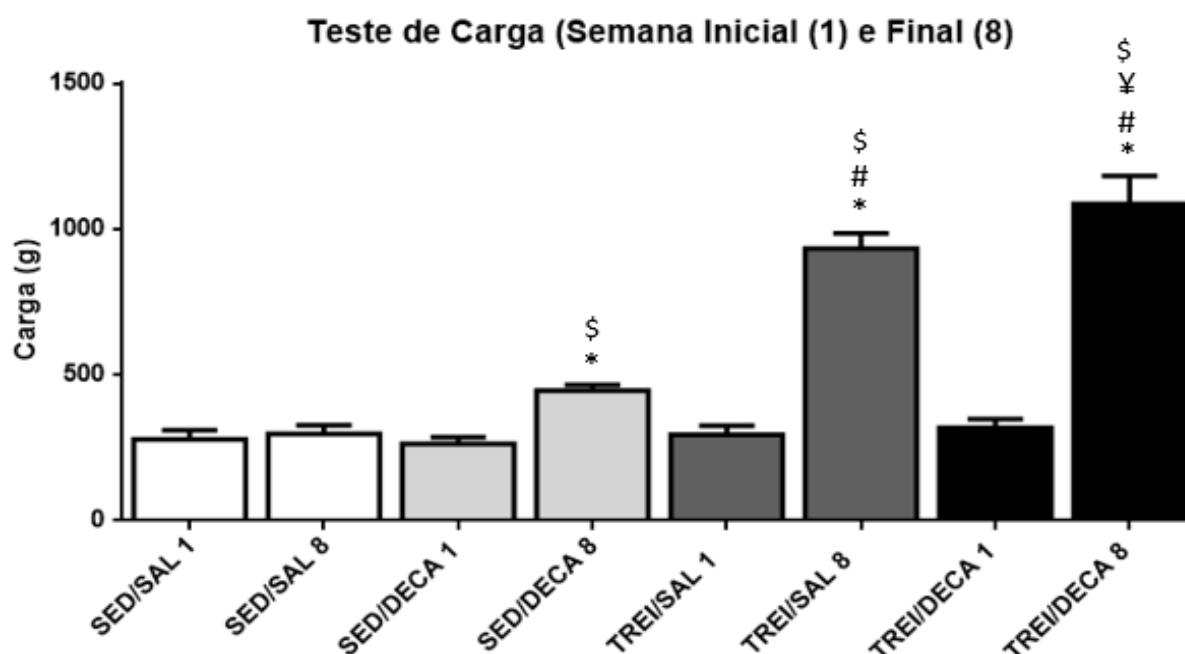
Os animais foram eutanasiados por decapitação em guilhotina. Os animais de cada grupo tiveram os hipocampus dissecados e imediatamente congelados em nitrogênio líquido e armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$ . A outra metade dos animais de cada grupo foram anestesiados com pentobarbital sódico 75mg/kg (i.p) e submetidos à perfusão transcardíaca com tampão fosfato salina (PBS pH7,4) contendo heparina. Os cérebros foram dissecados, imediatamente deixados por 4 horas na solução fixadora de paraformaldeído 4% e colocados em uma solução de sacarose 30% em PBS a  $4^{\circ}\text{C}$ .

#### 5.3- ANÁLISE ESTATÍSTICA

O software Statistica foi utilizado para todas as análises. O teste de Shapiro-Wilk's foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Para as variáveis paramétricas foi utilizado o teste de ANOVA de uma via ou ANOVA para as medidas repetidas, seguida do teste post hoc de Tukey. Para as variáveis não paramétricas foi adotado o teste Kruskal-Wallis. O nível de significância foi estabelecido em 5% e os dados foram apresentados em gráficos na forma de média e de desvio padrão.

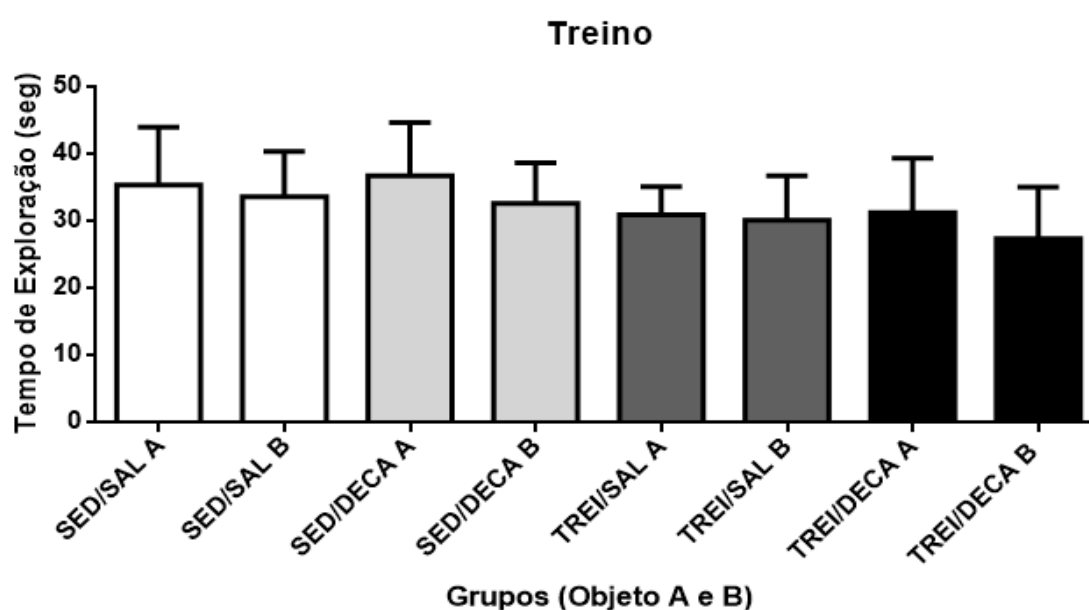
## 6. RESULTADOS

Na figura 7 são apresentados os dados relativos ao TR, não houve diferença estatística entre os grupos no momento pré (SEM 1) entre os grupos SED/SAL ( $279,8 \pm 29,95\text{g}$ ), SED/DECA ( $264,1 \pm 22,47\text{g}$ ), TREI/SAL ( $294,4 \pm 31,20\text{g}$ ) e TREI/DECA ( $319,2 \pm 29,55\text{g}$ ). No grupo SED/SAL não houve diferença entre os momentos pré e pós, SEM 1 ( $279,8 \pm 29,95\text{g}$ ) e SEM 8 ( $297,4 \pm 29,06\text{g}$ )  $p > 0,05$ . Para o grupo SED/DECA observou-se diferença entre os momentos pré e pós, SEM 1 ( $264,1 \pm 22,47\text{g}$ ) e SEM 8 ( $446,9 \pm 19,49\text{g}$ )  $p < 0,05$ . No grupo TREI/SAL houve diferença entre os momentos pré e pós, SEM 1 ( $294,4 \pm 31,20\text{g}$ ) e SEM 8 ( $933,3 \pm 51,87\text{g}$ )  $p < 0,05$ . No grupo TREI/DECA houve diferença entre os momentos pré e pós, SEM 1 ( $319,2 \pm 29,55\text{g}$ ) e SEM 8 ( $1086 \pm 95,88\text{g}$ ). Encontrou-se diferenças entre o momento pós (SEM 8) no grupo SED/DECA ( $446,9 \pm 19,49\text{g}$ ) em relação aos grupos TREI/SAL ( $933,3 \pm 51,87\text{g}$ ) e TREI/DECA ( $1086 \pm 95,88\text{g}$ )  $p < 0,05$ . Além disso, diferenças foram observadas no momento pós para o grupo TREI/SAL ( $933,3 \pm 51,87\text{g}$ ) em relação ao grupo TREI/DECA ( $1086 \pm 95,88\text{g}$ )  $p < 0,05$ .



**Figura 7:** Teste de carga. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. Grupos SED/SAL A sedentário/salina objeto familiar, SED/SAL B sedentário/salina <sup>#</sup>Diferença no momento pós (SEM 8) do grupo SED/DECA sedentário/deca em relação aos grupos TREI/SAL treinado/salina e TREI/DECA treinado/deca. <sup>¥</sup>Diferença no momento pós entre os grupos TREI/SAL treinado/salina e TREI/DECA treinado/deca. <sup>\$</sup>Diferença entre o momento pré (SEM 1) e pós (SEM 8). Foi utilizado o teste de Anova de uma via. (n=12 para cada grupo).

Na figura 8 estão representados os dados relativos ao treino do NOR. Todos os grupos amostrais representados abaixo não apresentam diferença entre si, na exploração tanto do objeto A quanto do objeto B. Grupo SED/SAL objeto A ( $35,36 \pm 8,56$  seg), objeto B ( $33,54 \pm 6,79$  seg)  $p > 0,05$ . Grupo SED/DECA objeto A ( $36,73 \pm 7,90$  seg), objeto B ( $32,54 \pm 6,10$  seg)  $p > 0,05$ . Grupo TREI/SAL objeto A ( $30,91 \pm 4,18$  seg), objeto B ( $30,09 \pm 6,64$ )  $p > 0,05$ . Grupo TREI/DECA objeto A ( $31,18 \pm 8,13$  seg), objeto B ( $27,36 \pm 7,64$  seg)  $p > 0,05$ .

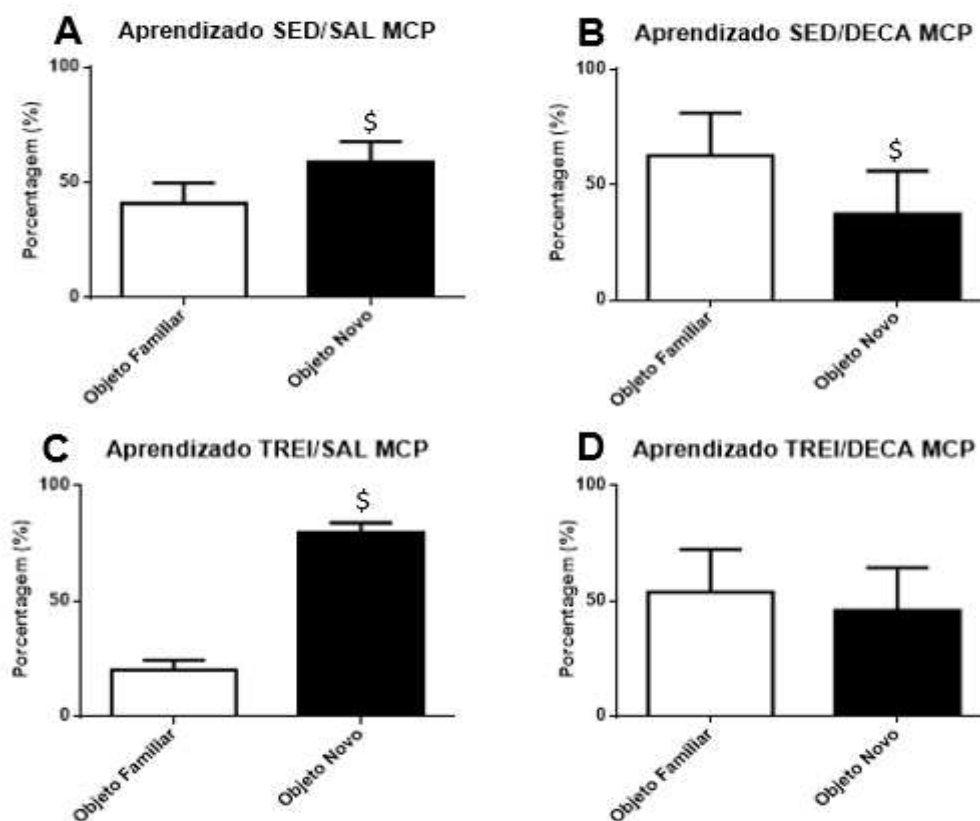


**Figura 8:** Tempo de exploração do treino. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. Grupos SED/SAL A sedentário/salina objeto familiar, SED/SAL B sedentário/salina objeto novo; SED/DECA A sedentário/decanoato de nandrolona objeto familiar, SED/DECA B sedentário/decanoato de nandrolona objeto novo; TREI/SAL A treinamento/salina objeto familiar, TREI/SAL B treinamento/salina objeto novo; TREI/DECA A treinamento/decanoato de nandrolona objeto familiar, TREI/DECA B treinamento/decanoato de nandrolona objeto novo. Foi utilizado o teste de Anova de uma via ( $n=12$  para cada grupo).



Na figura 9 estão descritos os dados relativos a aprendizagem no teste de reconhecimento de objetos na memória de curto prazo, os gráficos estão separados pelos grupos experimentais e em cada um deles é exibido a exploração do objeto familiar e do objeto novo. A fórmula  $(OF \times 100 / \text{SOMA } (OF+ON))$  já descrita foi usada para análise, então, a partir daí tempos a porcentagem de exploração do objeto familiar e para aferir o percentual do objeto novo se usa a mesma fórmula apenas trocando o objeto familiar pelo novo  $(ON \times 100 / (OF+ON))$ .

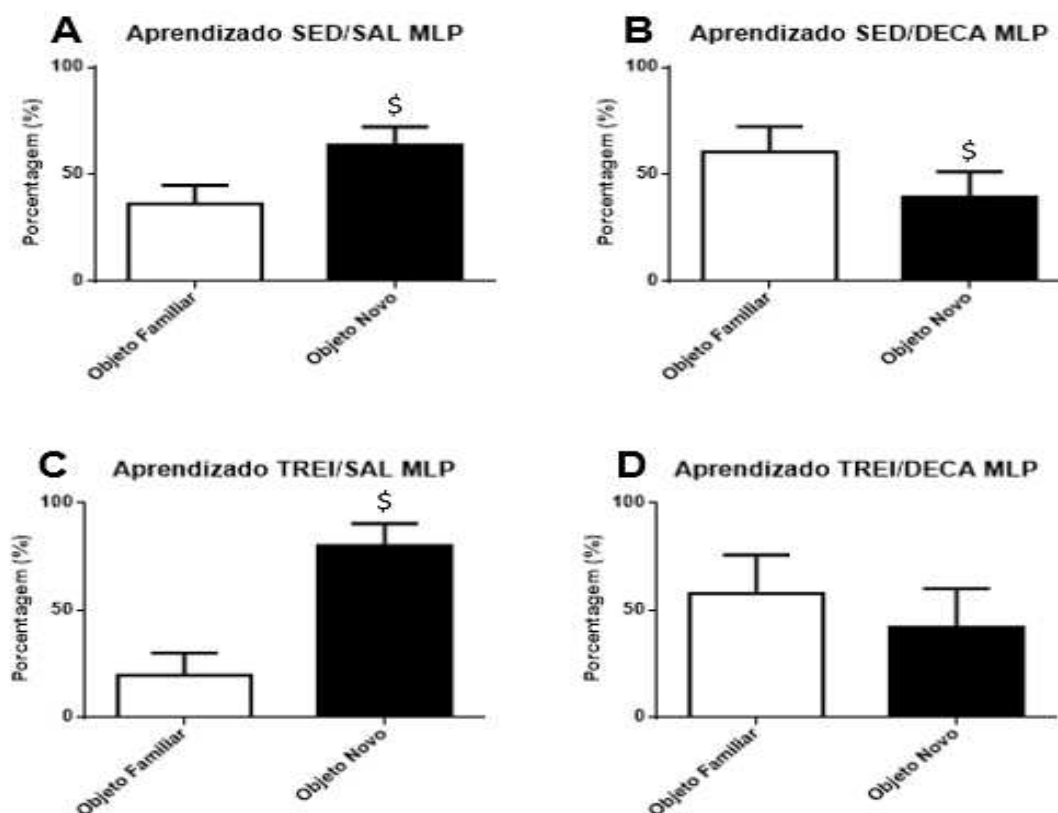
No (A) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo SED/SAL, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto novo, o que sugere que o animal aprendeu o teste, no (B) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo SED/DECA, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto familiar, o que sugere que o animal não aprendeu o teste, no (C) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo TREI/SAL, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto novo, o que sugere que o animal aprendeu o teste, no (D) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo TREI/DECA, observa-se nesse grupo que não houve preferência por nenhum objeto, o que sugere que o animal não aprendeu o teste.



**Figura 9:** Aprendizagem no reconhecimento de objetos MCP. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. Grupos SED/SAL: sedentário/salina, SED/DECA: sedentário/DN, TREI/SAL: treinamento/salina e TREI/DECA: treinamento/DN, objeto familiar e objeto. <sup>\$</sup>Diferença entre o objeto familiar e o objeto novo. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney (n=12 para cada grupo).

Na figura 10 estão descritos os dados relativos a aprendizagem no teste de reconhecimento de objetos na memória de longo prazo, os gráficos estão separados pelos grupos experimentais e em cada um deles é exibido a exploração do objeto familiar e do objeto novo. A fórmula ( $OF \times 100 / \text{SOMA}(OF+ON)$ ) foi usada para análise, então, a partir daí temos a porcentagem de exploração do objeto familiar e para aferir o percentual do objeto novo se usa a mesma fórmula apenas trocando o objeto familiar pelo novo ( $ON \times 100 / (OF+ON)$ ).

No (A) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo SED/SAL, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto novo, o que sugere que o animal aprendeu o teste, no (B) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo SED/DECA, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto familiar, o que sugere que o animal não aprendeu o teste, no (C) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo TREI/SAL, observa-se nesse grupo uma maior exploração do objeto novo, o que sugere que o animal aprendeu o teste, no (D) temos a porcentagem de exploração nos objetos familiar e novo do grupo TREI/DECA, observa-se nesse grupo que não houve preferência por nenhum objeto, o que sugere que o animal não aprendeu o teste.

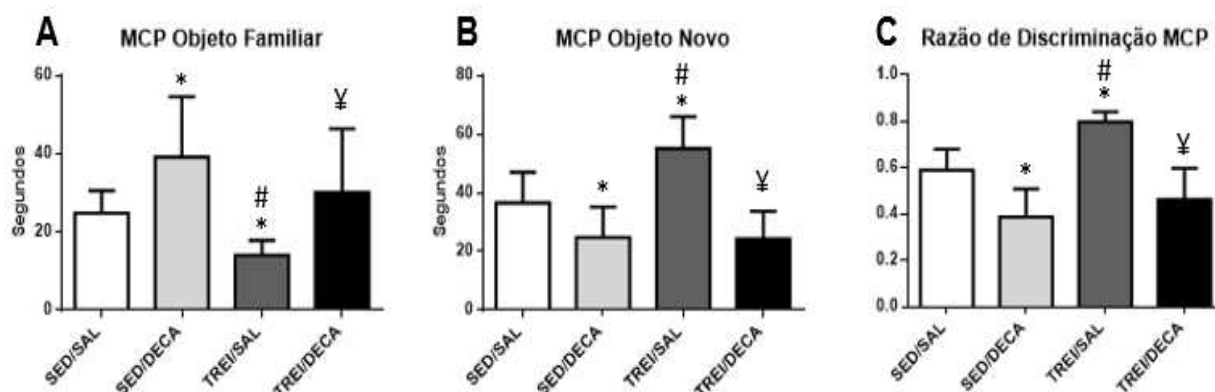


**Figura 10:** Aprendizagem no reconhecimento de objetos MLP. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. Grupos SED/SAL: sedentário/salina, SED/DECA: sedentário/DN, TREI/SAL: treinamento/salina e TREI/DECA: treinamento/DN, objeto familiar e objeto. \$Diferença entre o objeto familiar e o objeto novo. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney ( $n=12$  para cada grupo).

Na figura 11 estão descritos os dados da memória de curto prazo, 90 minutos após o treino os animais voltaram as caixas com o objeto familiar, o mesmo utilizado no treino, e um objeto novo, que ainda não havia sido utilizado. O (A) representa os dados em relação ao objeto familiar. Encontramos diferença entre o grupo SED/SAL ( $24,82 \pm 5,7$  seg) para os grupos SED/DECA ( $39,18 \pm 15,4$  seg) e TREI/SAL ( $14,00 \pm 3,8$  seg). Também encontramos em diferença entre o grupo SED/DECA ( $39,18 \pm 15,4$  seg) em relação ao TREI/SAL ( $14,00 \pm 3,8$  seg), e diferença entre o grupo TREI/SAL ( $14,00 \pm 3,8$  seg) em relação ao grupo TREI/DECA ( $30,18 \pm 16,2$  seg).

O (B) representa os dados em relação ao objeto novo. Encontramos diferença entre o grupo SED/SAL ( $36,55 \pm 10,5$  seg) para os grupos SED/DECA ( $24,91 \pm 10,3$  seg) e TREI/SAL ( $55,18 \pm 10,9$  seg). Também encontramos em diferença entre o grupo SED/DECA ( $24,91 \pm 10,3$  seg) em relação ao TREI/SAL ( $55,18 \pm 10,9$  seg), e diferença entre o grupo TREI/SAL ( $55,18 \pm 10,9$  seg) em relação ao grupo TREI/DECA ( $24,36 \pm 9,3$  seg).

O (C) representa o índice de discriminação na memória de curto prazo levando em conta o tempo de exploração dos animais sobre os objetos familiar e novo usando a equação  $TN / (TN + TF)$ . Onde TN é o tempo do objeto novo e TF o tempo do objeto familiar. Encontramos diferenças entre o grupo SED/SAL ( $0,58 \pm 0,1$ ) em relação aos grupos SED/DECA ( $0,38 \pm 0,12$ ) e TREI/SAL ( $0,79 \pm 0,04$ ). Também encontramos em diferença entre o grupo SED/DECA ( $0,38 \pm 0,12$ ) em relação ao TREI/SAL ( $0,79 \pm 0,04$ ), e diferença entre o grupo TREI/SAL ( $0,79 \pm 0,04$ ) em relação ao grupo TREI/DECA ( $0,46 \pm 0,13$ ).

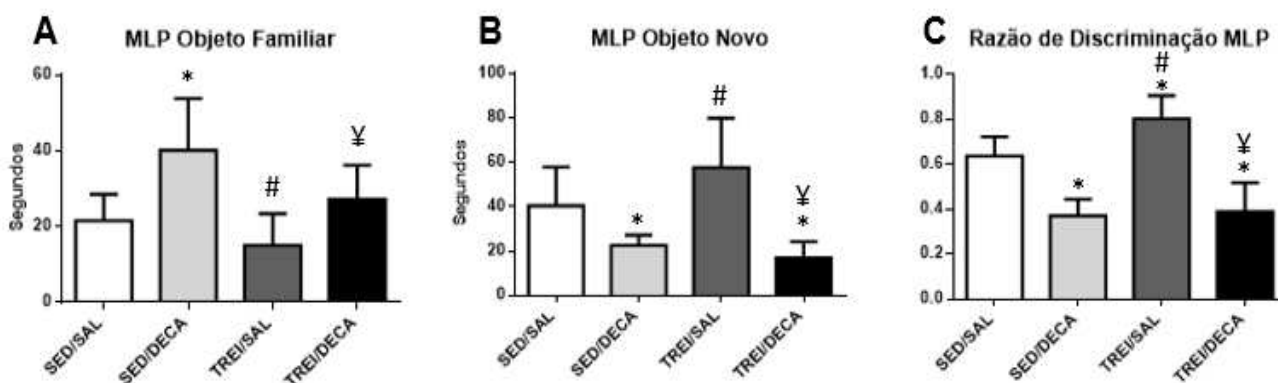


**Figura 11:** Memória de curto prazo. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. Grupos SED/SAL: sedentário/salina, SED/DECA: sedentário/DN, TREI/SAL: treinamento/salina e TREI/DECA: treinamento/DN, \*Diferença do grupo SED/SAL sedentário/salina em relação aos demais. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. #Diferença no momento pós (SEM 8) do grupo SED/DECA sedentário /deca em relação aos grupos TREI/SAL treinado/salina e TREI/DECA treinado/deca. †Diferença no momento pós entre os grupos TREI/SAL treinado/salina e TREI/DECA treinado/deca. Teste de Anova de uma via. (n=12 para cada grupo).

Na figura 12 estão descritos os dados da memória de longo prazo, 24 horas após o treino os animais voltaram as caixas com o objeto familiar, o mesmo utilizado no treino, e um objeto novo, que ainda não havia sido utilizado. O (A) representa os dados em relação ao objeto familiar. Encontramos diferença entre o grupo SED/SAL ( $21,55 \pm 6,9$  seg) para o grupo SED/DECA ( $40,18 \pm 13,6$  seg). Também encontramos em diferença entre o grupo SED/DECA ( $40,18 \pm 13,6$  seg) em relação ao TREI/SAL ( $15,00 \pm 8,4$  seg), e diferença entre o grupo TREI/SAL ( $15,00 \pm 8,4$  seg) em relação ao grupo TREI/DECA ( $28,18 \pm 9,1$  seg).

O (B) representa os dados em relação ao objeto novo. Encontramos diferença entre o grupo SED/SAL ( $40,45 \pm 17,3$  seg) para o grupo SED/DECA ( $22,55 \pm 4,6$  seg). Também encontramos em diferença entre o grupo SED/DECA ( $22,55 \pm 4,7$  seg) em relação ao TREI/SAL ( $57,82 \pm 22,2$  seg), e diferença entre o grupo TREI/SAL ( $57,82 \pm 22,2$  seg) em relação ao grupo TREI/DECA ( $16,91 \pm 7,4$  seg).

O (C) representa o índice de discriminação na memória de longo prazo levando em conta o tempo de exploração dos animais sobre os objetos familiar e novo usando a equação  $TN / (TN + TF)$ . Onde TN é o tempo do objeto novo e TF tempo do objeto familiar. Encontramos diferenças entre o grupo SED/SAL ( $0,63 \pm 0,1$ ) em relação aos grupos SED/DECA ( $0,36 \pm 0,1$ ), TREI/SAL ( $0,80 \pm 0,1$ ) e TREI/DECA ( $0,38 \pm 0,1$ ). Também encontramos em diferença entre o grupo SED/DECA ( $0,36 \pm 0,1$ ) em relação ao TREI/SAL ( $0,80 \pm 0,1$ ), e diferença entre o grupo TREI/SAL ( $0,80 \pm 0,1$ ) em relação ao grupo TREI/DECA ( $0,38 \pm 0,1$ ).



**Figura 12:** Memória de longo prazo. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. \*Diferença do grupo SED/SAL sedentário/salina em relação aos demais. Grupos SED/SAL: sedentário/salina, SED/DECA: sedentário/DN, TREI/SAL: treinamento/salina e TREI/DECA: treinamento/DN. Os valores estão expressos como média  $\pm$  DP. #Diferença no momento pós (SEM 8) do grupo SED/DECA sedentário/deca em relação aos grupos TREI/SAL treinado/salina e TREI/DECA treinado/deca. YDiferença no momento pós entre os grupos TREI/SAL treinado/salina e TREI/DECA treinado/deca. Teste de Anova de uma via. (n=12 para cada grupo).

## 7. DISCUSSÃO

Uma série de estudos mostra o efeito do exercício físico (resistido) para a saúde (HORNBERGER JR.; FARRAR, 2004; TIOZZO et al., 2015) e também para a saúde cerebral, como melhora na memória e também na cognição (GOMEZ-PINILLA, 2002; NEEPER et al., 1995; VAN PRAAG, 2005). O treinamento resistido também aparece com um dos exercícios físicos benéficos a saúde cerebral (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; GOMEZ-PINILLA; HILLMAN, 2013; LOURENCO et al., 2018). Porém jovens e atletas que praticam exercício resistido muitas vezes também fazem o uso de EAA, (INÁCIO et al., 2008; POPE; KATZ, 1994; RIBEIRO, 2011) pois muitos deles desconhecem o efeitos do EAA no corpo (BUENO et al., 2017; LIMA et al., 2015; LUIJKX et al., 2013) e nas suas funções cerebrais. (FILOVÁ et al., 2013; SILVA et al., 2014; VAYNMAN; GOMEZ-PINILLA, 2005).

Um dos objetivos deste trabalho foi testar em ratos, o efeito de um treinamento resistido em escada, com o Deca Durabolin® que é um dos EAA que está entre os mais utilizados nas academias, é considerado um dos mais eficazes e com menor incidência de efeitos colaterais dentre o vasto grupo de substâncias proibidas utilizadas para ganho de massa muscular.

Os grupos treinados, apresentaram diferença entre pré e pós, e tiveram um incremento de carga cerca de 3 vezes maior que seu peso corporal, que é o encontrado na literatura, (SOUZA et al., 2017) fez o mesmo protocolo de teste de carga máxima, mas com um protocolo de 6 e 12 semanas de experimentação e o resultado dele foi semelhante, os animais tiveram um incremento de carga na sexta semana de 1,6 vezes, e na de 12 semanas um incremento de 3,04 vezes. No nosso protocolo de treinamento os animais com 8 semanas tiveram incremento de TREI/SAL 2,99 e o TREI/DECA 3,77, mostrando que o treinamento foi eficiente em proporcionar aumento da força.

Também se encontra na literatura um estudo com uma metodologia de treinamento semelhante ao protocolo utilizado (HORNBERGER JR.; FARRAR, 2004), com oito semanas de treinamento, no entanto os animais treinavam apenas três vezes por semana, no nosso os animais treinavam cinco vezes por semana, os animais nesse estudo obtiveram um incremento de carga de 287% no grupo TREI/SAL o aumento foi de 317% e o grupo TREI/DECA teve um aumento de 340%, o que mostra que nosso treino surtiu efeito assim como a literatura traz, além de mostrar o efeito do DN na resposta ao ganho de força no TR. Os hormônios possuem efeitos masculinizantes e de fortalecimento muscular, sendo respectivamente alterações androgênicas e anabolizantes (WOOD; STANTON, 2012).

Esses resultados mostram que o treinamento resistido em escada para ratos se mostra eficiente para ganho de força dos animais. Não foi encontrado na literatura nenhum estudo que se contraponha a esse método de treinamento. Essa metodologia onde o animal que delimita a sua carga de treino se mostra muito promissora em estudos futuros de TR, pois alguns estudos trazem um incremento de carga estipulado pelo peso do animal e vemos que isso não se aplica uma vez que o animal consegue carregar cerca de três vezes o seu peso.

Como o treinamento resistido se mostrou eficaz, a partir disso, podemos então compor o treinamento resistido ao uso da droga, a hipótese de que o EAA suprima o efeito benéfico que o treinamento traz além de causar danos às respostas cognitivas e de memória desses animais, para isso o teste cognitivo de reconhecimento de objetos foi escolhido.

Dados relativos ao “treino A e B”, como descrito anteriormente os animais são colocados na caixa de madeira por cinco minutos com dois objetos iguais, descritos como objetos a e b onde a intenção do teste é mostrar que os animais não tem preferência por nenhum dos objetos na análise do processo de ambientação como descrito na literatura (ENNACEUR; DELACOUR, 1988; FIGUEIREDO et al., 2013). A partir disso vimos que não houve preferência por nenhum objeto durante o teste por nenhum grupo.

Depois de aferir o tempo de exploração de cada objeto e calcular o tempo de exploração total vimos que o grupo SED/SAL aprendeu o teste, pois ele atingiu o objetivo de explorar por maior tempo o objeto novo SED/SAL (41.01%) do tempo total de exploração no objeto familiar e (58.99%) do tempo total de exploração no objeto novo, então se entende que o animal aprendeu o teste. O grupo TREI/SAL também aprendeu o teste (20,21%) do tempo total de exploração no objeto familiar e (79,79%) do tempo total de exploração no objeto novo. Como podemos ver o grupo TREI/SAL explorou bem mais o objeto novo que o SED/SAL, mas o objetivo do teste é apenas verificar o aprendizado dos animais no teste.

O grupo TREI/DECA não aprendeu o teste, pois ele não mostrou preferência por nenhum objeto, nem pelo familiar nem pelo objeto, (53.96%) do tempo total de exploração no objeto familiar e (46.03%) do tempo total de exploração no objeto novo, o que mostra que nesse aspecto o TR não foi capaz de reverter os efeitos deletérios que o DN causa no animal. O grupo SED/DECA também não aprendeu o teste, pois ele demonstrou preferência pelo objeto familiar, (62.60%) do tempo total de exploração no objeto familiar e (37.4%) do tempo total de exploração no objeto novo, o que mostra o efeito deletério que o DN causa na memória de curto prazo desses animais.

Na aprendizagem a análise de memória de longo prazo que acontece 24 horas após o treino. Nesse protocolo o objeto novo é trocado por um novo objeto. Então agora ainda temos o

mesmo objeto familiar desde o treino e um objeto novo na caixa. Depois de aferir o tempo de exploração de cada objeto e calcular o tempo de exploração total vimos que o grupo SED/SAL aprendeu o teste, pois ele atingiu o objetivo de explorar por maior tempo o objeto novo SED/SAL 36.31% do tempo total de exploração no objeto familiar e 63.68% do tempo total de exploração no objeto novo, então se entende que o animal aprendeu o teste. O grupo TREI/SAL também aprendeu o teste 19.82% do tempo total de exploração no objeto familiar e 80.17% do tempo total de exploração no objeto novo.

O grupo TREI/DECA não aprendeu o teste, pois ele não mostrou preferência por nenhum objeto, nem pelo familiar nem pelo objeto, 57.87% do tempo total de exploração no objeto familiar e 42.12% do tempo total de exploração no objeto novo, o que mostra que nesse aspecto o TR não foi capaz de reverter os efeitos deletérios que o DN causa no animal. O grupo SED/DECA também não aprendeu o teste, pois ele demonstrou preferência pelo objeto familiar, 60.55% do tempo total de exploração no objeto familiar e 39.44% do tempo total de exploração no objeto novo, o que mostra o efeito deletério que o DN causa na memória de curto prazo desses animais.

Tanto no teste de curto prazo quanto no de longo prazo, vimos que o TR afeta de forma positiva, enquanto o DN afeta de forma negativa a questão do aprendizado. A literatura mostra resultados parecidos em animais que foram submetidos a alguma lesão ou sofreram algum tipo de déficit cognitivo, (LOURENCO et al., 2018). O que nos leva a sugerir que esses animais tiveram um efeito deletério no hipocampo, o que prejudicou o rendimento dos animais que tiveram a aplicação de DN no teste de aprendizagem. Na literatura encontra-se resultados semelhantes com animais que sofrem lesões no hipocampo ou em animais que tem alguma droga injetada com o mesmo objetivo, podemos ver nos trabalhos de (FIGUEIREDO et al., 2013; LOURENCO et al., 2013, 2018) onde os animais com modelo induzido de Alzheimer sem o tratamento, obtiveram resultados semelhantes aos animais com uso de DN, o que sugere que ele causou um déficit cognitivo nos animais com uma provável apoptose em grande escala principalmente na área do hipocampo.

A literatura traz cada vez mais evidências sobre as ações positivas da prática do exercício físico sobre a função cerebral (CHEN et al., 2017; COTMAN; BERCHTOLD, 2002; DEVANNE; ALLART, 2019; GOMEZ-PINILLA; HILLMAN, 2013; HAYEK et al., 2019; LEFAUCHEUR, 2019; LISTA; SORRENTINO, 2010; NEEPER et al., 1995). Ainda subsistem muitas dúvidas sobre os mecanismos de ação pelo quais eles interferem de maneira positiva na memória, especialmente no caso do exercício físico resistido. Um estudo já vem desenvolvendo um modelo animal (em ratos) de treinamento resistido e memória, (CASSILHAS et al., 2007;

TIOZZO et al., 2015) e outros começam a descobrir alguns mecanismos que interferem na memória (LOURENCO et al., 2018).

Mais estudos indicam que a aprendizagem/memória é prejudicada quando se utiliza o DN em doses suprafisiológicas (KOUVELAS et al., 2008; TANEHKAR et al., 2013), e também mostram que o exercício não conseguiu contrapor esses efeitos (TANEHKAR et al., 2013). Os resultados presentes no estudo corroboraram com os estudos citados acima, nos quais os animais apresentaram comportamento alterado.

No teste de reconhecimento de objetos utilizando, a razão de discriminação descrito por (ENNACEUR; DELACOUR, 1988) também obtivemos resultados interessantes. Como já vimos no treino com os dois objetos iguais, os animais não tiveram preferência por nenhum objeto, já no teste de memória de curto prazo 90 min após o treino, encontramos diferença entre os grupos na exploração do objeto familiar, SED/SAL para os grupos SED/DECA e TREI/SAL. Também encontramos diferença entre o grupo SED/DECA em relação ao TREI/SAL e diferença entre o grupo TREI/SAL em relação ao grupo TREI/DECA.

O que nós vemos é que o grupo SED/DECA explorou mais o objeto familiar que o grupo SED/SAL mostrando que ele não o reconheceu como um objeto familiar, em contrapartida o grupo TREI/SAL explorou menos que o grupo SED/SAL o objeto familiar, o que nos indica que ele reconheceu de forma clara o seu objeto familiar. Vimos uma diferença entre os grupos SED/DECA e TREI/SAL, o que demonstra de forma bem clara a diferença das intervenções, como o treinamento melhorou a memória do animal a reconhecer o objeto e como o DN o prejudicou para a mesma tarefa. Outra diferença interessante é entre os grupos TREI/SAL e TREI/DECA, que mostram que o grupo que apenas treinou teve uma melhora na sua memória para reconhecer o objeto, já que no grupo que treinou e recebeu o DN não foi observada uma piora cognitiva em relação ao grupo SED/SAL. Esse resultado mostra então que o TR foi capaz de reduzir os efeitos deletérios do DN, pois apesar de não ter tido melhora também não mostrou uma piora no teste.

Na exploração do objeto novo vemos resultados semelhantes, onde o objetivo é que o animal explore esse objeto por maior tempo, uma vez que ele não o conhece. O grupo SED/SAL apresentou mais uma vez diferença para os grupos SED/DECA e TREI/SAL. Também encontramos diferença entre o grupo SED/DECA em relação ao TREI/SAL e diferença entre o grupo TREI/SAL em relação ao grupo TREI/DECA. O resultado é semelhante ao da exploração do objeto familiar, com a diferença que nesta variável a exploração do objeto é o objetivo e não a discriminação como o anterior. Então o grupo SED/DECA explorou menos o objeto novo em relação ao controle SED/SAL, o grupo TREI/SAL se mostrou interessado pelo novo objeto e o



grupo TREI/DECA não mostrou diferença em relação ao controle SED/SAL na exploração do objeto novo.

A razão de discriminação é uma medida que representa a presença de memória, esta variável é usada como forma de apresentar se o animal consegue diferenciar o objeto, quanto maior a diferença, maior a discriminação (ENNACEUR; DELACOUR, 1988). A RD na memória de curto prazo nos mostra que os animais SED/DECA tiveram déficit na memória, pois são diferentes do grupo controle, nos mostra também que o grupo TREI/SAL teve uma melhora em relação ao grupo controle e que o grupo TREI/DECA não teve melhora nem déficit, pois foi igual ao grupo controle SED/SAL.

No estudo de (FILOVA et al., 2015), animais foram castrados, com os testículos extraídos através de uma pequena incisão na ponta posterior do escroto, duas semanas após eles receberam 5mg/kg de testosterona. Após esse tratamento, os animais foram submetidos ao teste de reconhecimento de objetos e não foram encontradas diferenças entre os grupos, então as alterações comportamentais induzidas pelo hormônio esteroide testosterona que por ser uma dose fisiológica e pouco tempo para a ação do mesmo, os animais não obtiveram sucesso no teste apesar de os esteroides afetarem neurônios, células gliais, e várias regiões do cérebro, incluindo a amígdala e o hipocampo em efeitos rápidos que já foram visualizados por imunocoloração com c-Fos (FILOVÁ et al., 2013; HOFFMAN; SMITH; VERBALIS, 1993; KOVÁCS, 2008).

Em outro estudo de (PULIDO et al., 2019) com administração de cádmio (Cd) conhecido por ser um metal tóxico e classificado como carcinógeno, cuja exposição pode afetar a função do sistema nervoso central. Existem estudos que sugerem que o Cd promove a neurodegeneração em diferentes regiões do cérebro, particularmente no hipocampo. No teste de reconhecimento de objetos os resultados mostraram que a administração de Cd diminuiu a memória de reconhecimento. Da mesma forma, causou a morfologia dendrítica dos CA1, CA3 e regiões do giro denteado do hipocampo, além disso, eles observaram uma redução na densidade das espinhas dendríticas, bem como um aumento na imunorreatividade da caspase-3 e 9 nas mesmas regiões do hipocampo dos animais tratados com Cd. Estes resultados mostraram que o Cd afeta a estrutura e função dos neurônios do hipocampo, que é da mesma forma que supomos que o DN está agindo no cérebro.

Em relação à memória de longo prazo, encontramos diferença entre os grupos na exploração do objeto familiar, SED/SAL para o grupo SED/DECA. Também encontramos diferença entre o grupo SED/DECA em relação ao TREI/SAL, e diferença entre o grupo TREI/SAL em relação ao grupo TREI/DECA. Em relação ao objeto familiar podemos observar que o efeito do exercício físico é abolido em partes, uma vez que o grupo TREI/SAL se torna

igual ao grupo SED/SAL, mas o grupo TREI/DECA também é igual ao grupo controle, porém o grupo SED/DECA é diferente do grupo controle o que demonstra um efeito deletério da administração do DN.

Os estudos de (MAGNUSSON et al., 2009) mostraram que o uso indevido de esteroides androgênicos anabólicos tem sido associados a efeitos que resultam em comportamento alterado. Este estudo utilizou o labirinto aquático de Morris (LAM) com doses de 15 mg/kg/dia, assim como o nosso experimento. Eles observaram um desempenho significativamente menor no (LAM) nos ratos tratados com nandrolona em comparação com os controles. O hipocampo foi analisado quanto à expressão de mRNA de prodinorfina, o precursor de peptídeos dinorfinérgicos. Os resultados indicaram que os níveis de transcrição de prodinorfina foram significativamente elevados nos animais tratados com nandrolona em comparação com os controles. Assim, os achados sugerem que a administração de nandrolona a ratos machos prejudica a função da memória, possivelmente via ações dinorfinérgicas, que alteram o padrão funcional nos neurônios convergentes na medula espinhal, no complexo ventrobasal e no núcleo intralaminar do tálamo.

Na exploração do objeto novo, o grupo SED/SAL se mostra mais uma vez diferente do SED/DECA) e do TREI/DECA. Encontramos diferença entre o grupo SED/DECA em relação ao TREI/SAL, e diferença entre o grupo TREI/SAL em relação ao grupo TREI/DECA, aqui já podemos ver um cenário onde o exercício apesar de melhorar a exploração do objeto novo no grupo TREI/SAL, não foi capaz de contrapor os efeitos negativos do DN no grupo TREI/DECA.

O estudo de (SILVA et al., 2014) investigou os efeitos do propionato de testosterona AAS (TP), administrado de forma aguda e crônica em doses suprafsiológicas, sobre a memória em ratos. 10 mg / kg. Ratos que foram tratados agudamente não apresentaram diferença significativa em comparação com o controle. Tratamentos agudos ou crônicos com TP não foram eficazes em promover mudanças na memória espacial de trabalho. Mas mesmo não interferindo no desempenho da memória de trabalho espacial, o abuso de AAS pode induzir déficit na memória de reconhecimento como citado pelos próprios autores.

Na RD encontramos diferenças entre o grupo SED/SAL ( $0,63 \pm 0,1$ ) em relação aos grupos SED/DECA e TREI/DECA mostrando que o DN conseguiu suprimir o efeito benéfico do TR em longo prazo apesar da diferença entre SED/SAL e TREI/SAL que mostra que o TR exerceu efeito benéfico na MLP. Também encontramos diferença entre o grupo SED/DECA em relação ao TREI/SAL, e diferença entre o grupo TREI/SAL em relação ao grupo TREI/DECA. O que podemos aferir é que o TR causa efeito benéfico na MLP, outro ponto é que o DN conseguiu além do seu efeito deletério esperado no grupo SED/SAL ainda suprimir o efeito benéfico do TR

no grupo TREI/DECA.

Já (BUENO et al., 2017) teve o objetivo de avaliar se a dose e a duração da exposição dos esteroides androgênicos anabólicos (AAS) boldenona (BOL) e estanozolol (ST) afetaram a memória, a ansiedade e a interação social. Os resultados mostraram que no seu protocolo de 5mg/kg de BOL ou ST, uma vez por semana, durante 4 semanas, não apresentou nenhuma diferença na memória. O protocolo de 2,5 mg/kg de BOL ou ST, uma vez por semana, durante 8 semanas, que se assemelha ao nosso protocolo em relação a duração não houve diferença na memória e que apenas no tratamento de 1,25 mg / kg de BOL ou ST, uma vez por semana durante 12 semanas foi encontrado déficits, mostrando que o impacto do BOL e do ST na memória depende da dose e duração da exposição desses EAA. Como trabalhamos com uma dose supra fisiológica (15 mg/kg/dia), que está na mesma proporção da dose usada em humanos, acreditamos que esse estudo também corrobora com os nossos resultados, pois mostra que dosagens bem menores já afetam a cognição.

Como mostrado, o exercício físico atua de maneira positiva no cérebro através de várias vias e receptores que tem sua função aumentada ou secretada durante alguns períodos, o exercício de força em si traz efeitos, tanto para preservação das células quanto para sua expansão e criação de novas células. Alguns artigos relatam o aumento do BDNF (COTMAN; BERCHTOLD, 2002; VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2003, 2004) e dos seus receptores TrkB (CASSILHAS et al., 2012; VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2003) e PSD 95 (LISTA; SORRENTINO, 2010; LOURENCO et al., 2013; TONG et al., 2001) que agem como fatores de crescimento e diferenciação de novos neurônios e sinapses contribuindo na neuroplasticidade hipocampal no cérebro ativados via exercício físico. Isso parece ter sido uma das explicações para que o nosso grupo treinado tenha mostrado um aprendizado melhor em relação aos demais grupos experimentais e que o grupo de treinamento com a administração do deca não tivesse um déficit maior como aconteceu com o grupo que só recebeu as doses do DN mas permaneceu sedentário durante o protocolo. Ainda temos o Bcl-2 (NOVAES GOMES et al., 2014) que também é ativado durante o exercício físico e tem uma função anti-apoptótica na célula promovendo sua manutenção, sinapsina e sinaptofisina. Outro possível mecanismo chave do TR que contribui para melhorias cognitivas é a liberação do IGF-1. O aumento do nível de IGF-1 é associado à proliferação, diferenciação, sobrevivência e migração de progenitores neuronais (BASSIL et al., 2014; DYER et al., 2016) que também são ativados via estímulo físico e que podem ter ajudado no processo de memória dos animais que fizeram TR.

A expressão da sinapsina 1 e sinaptofisina foi significativamente aumentada em três estudos que fizeram exercício resistido, aeróbico e não forçado (CASSILHAS et al., 2012; DING

et al., 2006; VAYNMAN; YING; GOMEZ-PINILLA, 2004) o que sugere que qualquer tipo de atividade física pode aumentar a expressão da sinapsina 1 e da sinaptofisina que são conhecidos por atuarem na transmissão sináptica e liberação de neurotransmissores, além do envolvimento da sinaptofisina na formação do poro de fusão da vesícula com a membrana plasmática. (FYKSE et al., 1993; HUTTNER et al., 1983).

Alguns artigos também trazem explicações sobre os efeitos do EAA no cérebro. (BAIN, 2007; BIANCHI; MARBINI, 2015; CROMBAG; ROBINSON, 1996; MHILLAJ et al., 2015), mas é claro que a literatura sobre esse tema ainda é bem escassa e os mecanismos que fazem os EAA afetarem o cérebro e a cognição ainda não são totalmente elucidados.

Porém, sugere-se que o EAA afeta a excitabilidade dos neurônios nos terminais pré-sinápticos causando uma disfunção de aprendizagem e memória (COHEN et al., 2013). Além disso, tem sido observado que a dosagem supra-fisiológica pode afetar a neurogênese, mas reduz tanto a axogênese quanto a espinogênese, levando à morte neuronal mediada pela apoptose. (BURKE et al., 2010; ROJAS et al., 2013), podendo ser pelas vias caspase-3 e caspase-9 no hipocampo sendo o ponto de desencadeamento das questões neurodegenerativas, associadas à perda de memória, além de efeitos neurotóxicos (ENNACEUR; DELACOUR, 1988; FIGUEIREDO et al., 2013; JOHNSTON, 2009; NOVAES GOMES et al., 2014).

## 8. CONCLUSÃO

O decanoato de nandrolona atuou como um agente prejudicial na função cerebral e causou prejuízo de aprendizagem e memórias. Além disso, o DN associado ao TR causou uma supressão dos efeitos benéficos do TR na saúde cerebral, o que prejudicou a aprendizagem e memórias, e também mostrou o seu efeito anabólico, ao potencializar os efeitos do TR no ganho da força muscular. No entanto, o treinamento resistido se mostrou eficiente, pois conseguiu aumentar a carga de trabalho durante as 8 semanas de intervenção, além de ter proporcionado uma melhora no teste de reconhecimento de objetos, tanto de aprendizagem quanto nas memórias de curto e longo prazo.

## 9. REFERÊNCIAS

- ABBOTT, A. What price the Olympian ideal? **Nature**, v. 407, n. September, p. 124–127, 2000.
- ÅBERG, N. D.; BRYWE, K. G.; ISGAARD, J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. **TheScientificWorldJournal**, v. 6, p. 53–80, 2006.
- AGGLETON, J. P. et al. Lesions of the Rat Perirhinal Cortex Spare the Acquisition of a Complex Configural Visual Discrimination Yet Impair Object Recognition. **Behavioral Neuroscience**, v. 124, n. 1, p. 55–68, 2010.
- ALSINA, B.; VU, T.; COHEN-CORY, S. Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: Dynamics and modulation by BDNF. **Nature Neuroscience**, v. 4, n. 11, p. 1093–1101, 2001.
- APPLEGATE, E. A.; GRIVETTI, L. E. Search for the Competitive Edge: A History of Dietary Fads and Supplements. **The Journal of nutrition**, v. 127, n. 5 Suppl, p. 857–859, 1997.
- ARLT, W. Androgen therapy in women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 2, n. 9, p. 1–11, 2006.
- ARVARY, D.; POPE, H. G. Anabolic–Androgenic Steroids as a Gateway to Opioid Dependence. **N Engl J Med**, v. 13, n. 1, p. 1532, 2000.
- AUGUSTINE, G. J. How does calcium trigger neurotransmitter release ? G eorge J Augustine. p. 320–326, 2001.
- BAIN, J. The many faces of testosterone. **Clinical interventions in aging**, v. 2, n. 4, p. 567–576, 2007.
- BASSIL, F. et al. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: Targets for disease modification? **Progress in Neurobiology**, v. 118, p. 1–18, 2014.
- BAXTER, M. G. “I’ve seen it all before” Explaining age-related impairments in object recognition. Theoretical comment on Burke et al. (2010). **Behavioral Neuroscience**, v. 124, n. 5, p. 706–709, 2010.
- BEAVER, K. M. et al. Anabolic-androgenic steroid use and involvement in violent behavior in a nationally representative sample of young adult males in the United States. **American Journal of Public Health**, v. 98, n. 12, p. 2185–2187, 2008.
- BHASIN, S. et al. The Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Muscle Size and Strength in Normal Men. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 1, p. 1–7, 1996.
- BIANCHI, V.; MARBINI, A. Neuroregenerative effect of oxandrolone: A case report. **American Journal of Case Reports**, v. 16, p. 763–767, 2015.

- BIBEL, M.; BARDE, Y. A. Neurotrophins: Key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. **Genes and Development**, v. 14, n. 23, p. 2919–2937, 2000.
- BOFF, S. R. Esteróides anabólicos e exercício: ação e efeitos colaterais<sup>^</sup>iptAnabolic steroids and exercise: action and collateral effects<sup>^</sup>ien. **Rev. bras. ciênc. mov**, v. 18, n. 1, p. 81–88, 2010.
- BOND, A. J.; CHOI, P. Y. L.; POPE, H. G. Assessment of attentional bias and mood in users and non-users of anabolic-androgenic steroids. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 37, n. 3, p. 241–245, 1995.
- BORROR, A. Brain-derived neurotrophic factor mediates cognitive improvements following acute exercise. **Medical Hypotheses**, v. 106, n. June, p. 1–5, 2017.
- BORST, S. E. et al. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 33, n. 4, p. 648–653, 2001.
- BUENO, A. et al. A comparative study of the effect of the dose and exposure duration of anabolic androgenic steroids on behavior, cholinergic regulation, and oxidative stress in rats. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, p. 1–19, 2017.
- BURKE, S. N. et al. Pattern separation deficits may contribute to age-associated recognition impairments. **Behavioral Neuroscience**, v. 124, n. 5, p. 559–573, 2010.
- BUTENANDT, A.; HEUSNER, A. A4-Androstendiol-(3.17). **Biochem Journ**, p. 198–204, 1937.
- CALFEE, R. Popular Ergogenic Drugs and Supplements in Young Athletes. **Pediatrics**, v. 117, n. 3, p. e577–e589, 2006.
- CALVO, D. et al. Higher serum insulin-like growth factor-1 is associated with better cognitive performance in persons with mild cognitive impairment. **Psychogeriatrics**, v. 13, n. 3, p. 170–174, 2013.
- CASSILHAS, R. C. et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 2007.
- CASSILHAS, R. C. et al. Mood, Anxiety, and Serum IGF-1 in Elderly Men Given 24 Weeks of High Resistance Exercise. **Perceptual and Motor Skills**, v. 110, n. 1, p. 265–276, 2010.
- CASSILHAS, R. C. et al. Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. **Neuroscience**, 2012.
- CASSILHAS, R. C.; TUFIK, S.; MELLO, M. T. DE. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory Ricardo. **International Journal of Powder Metallurgy**, v. 53, n. 1, p. 27–36, 2016.
- CATLIN, D. H.; THOMAS, H. Fair Competition , and Olympic Sport. **Drugs**, 1996.

- CELLOTTI, F.; CESI, P. N. Anabolic steroids: A review of their effects on the muscles, of their possible mechanisms of action and of their use in athletics. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 43, n. 5, p. 469–477, 1992.
- CHAMBERLIN, M.; MCGRATH, J.; WASKELL, L. Effects of sexual activity on beard growth in man. **Nature**, v. 228, n. October 17th, p. 227–231, 1970.
- CHANG, S. et al. Anabolic Androgenic Steroid Abuse: The Effects on Thrombosis Risk, Coagulation, and Fibrinolysis. **Seminars in Thrombosis & Hemostasis**, v. 44, n. 8, p. 734–746, 2018.
- CHAO, M. V. NEUROTROPHINS AND THEIR RECEPTORS: A CONVERGENCE POINT FOR MANY SIGNALLING PATHWAYS. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, p. 299–309, 2003.
- CHEN, C. et al. The exercise-glucocorticoid paradox: How exercise is beneficial to cognition, mood, and the brain while increasing glucocorticoid levels. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 44, p. 83–102, 2017.
- CLARKSON-SMITH, L.; HARTLEY, A. A. Relationships between physical exercise and cognitive abilities in older adults. **Psychology and Aging**, v. 4, n. 2, p. 183–189, 1989.
- COHEN, S. J. et al. The rodent hippocampus is essential for nonspatial object memory. **Current Biology**, v. 23, n. 17, p. 1685–1690, 2013.
- COTMAN, C. W.; BERCHTOLD, N. C. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. **Trends in Neurosciences**, v. 25, n. 6, p. 295–301, 2002.
- CREUTZBERG, C. L. et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial. **Gynecologic Oncology**, v. 89, n. 2, p. 201–209, 2003.
- CROMBAG, H. S.; ROBINSON, T. E. Androgens, Brain and Behavior. **Am J Psychiatry**, v. 8, n. 3, p. 974–984, 1996.
- DEAK, F.; SONNTAG, W. E. Aging, synaptic dysfunction, and insulin-like growth factor (IGF)-1. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 67 A, n. 6, p. 611–625, 2012.
- DEVANNE, H.; ALLART, E. Boosting brain motor plasticity with physical exercise. **Neurophysiologie Clinique**, n. 2018, p. 2018–2020, 2019.
- DIAS, R. M. R. et al. Endereço para correspondência: Impacto de oito semanas de treinamento com pesos sobre a força muscular de homens e mulheres \*. **Rev Bras Med Esporte**, v. 11, p. 4, 2005.
- DING, Q. et al. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function.



**Neuroscience**, v. 140, n. 3, p. 823–833, 2006.

DIRIX, L. Y. et al. Implantation of dual chamber pacemaker in a patient with persistent left superior vena cava. **PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 11, n. 6, p. 343–345, 1988.

DYER, A. H. et al. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. **Neuroscience**, v. 325, n. April, p. 89–99, 2016.

EADIE, B. D.; REDILA, V. A.; CHRISTIE, B. R. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. **Journal of Comparative Neurology**, v. 486, n. 1, p. 39–47, 2005.

EBERLING, P.; KOIVISTO, V. A. Physiological importance of dehydroepiandrosterone. **The Lancet**, v. 343, n. 8911, p. 1479–1481, 1994.

ENGLISH, K. M. et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Circulation**, v. 102, n. 16, p. 1906–1911, 2000.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behavioural Brain Research**, v. 31, n. 1, p. 47–59, 1988.

EVANS, G. W. The Environment of Childhood Poverty. **American Psychologist**, v. 59, n. 2, p. 77–92, 2004.

FALKENSTEIN, M. et al. ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 1511, n2, p. 513–554, 2006.

FIGUEIREDO, C. P. et al. Memantine Rescues Transient Cognitive Impairment Caused by High-Molecular-Weight A $\beta$  Oligomers But Not the Persistent Impairment Induced by Low-Molecular-Weight Oligomers. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 23, p. 9626–9634, 2013.

FILOVA, B. et al. Effects of testosterone and estradiol on anxiety and depressive-like behavior via a non-genomic pathway. **Neuroscience Bulletin**, v. 31, n. 3, p. 288–296, 2015.

FILOVÁ, B. et al. The effect of testosterone on the formation of brain structures. **Cells Tissues Organs**, v. 197, n. 3, p. 169–177, 2013.

FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. [s.l.: s.n.].

FORJAZ, C. et al. Exercício resistido para o paciente hipertenso: indicação ou contra-indicação. **Journal of Basic Microbiology**, v. 42, n. 6, p. 3330–512, 2009.

FREEMAN, E. R. et al. a Brief History of Testosterone. **The Journal of Urology**, v. 165, n. February, p. 371–373, 2001.

FRIEDMAN, W. J. Neurotrophins Induce Death of Hippocampal Neurons via the p75

- Receptor. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 17, p. 6340–6346, 2000.
- FYKSE, E. M. et al. Relative properties and localizations of synaptic vesicle protein isoforms: the case of the synaptophysins. **J Neurosci**, v. 13, n. 11, p. 4997–5007, 1993.
- GAMSTORP, I. Clinical Evaluation of an Oral Anabolic Steroid (Methandrostenolone, Dianabol CIBA) in Children with Muscular Weakness and Wasting. **Acta Paediatrica**, v. 53, p. 570–577, 1964.
- GAZZANIGA, M. S. ; IVRY, R. B. ; MANGUN, G. M. **Neurociência Cognitiva: A Biologia da Mente**. 2 edição ed. [s.l: s.n.].
- GEORGIEVA, K. N.; BOYADJIEV, N. P. Effects of nandrolone decanoate on  $\dot{V}O_{2max}$ , running economy, and endurance in rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 36, n. 8, p. 1336–1341, 2004.
- GOLDWIRE, M. A.; PRICE, K. O. Sports Pharmacy: Counseling Athletes About Banned Drugs. **American Pharmacy**, v. 35, n. 5, p. 25–31, 1995.
- GOMEZ-PINILLA, F. Voluntary Exercise Induces a BDNF-Mediated Mechanism That Promotes Neuroplasticity. **Journal of Neurophysiology**, v. 88, n. 5, p. 2187–2195, 2002.
- GÓMEZ-PINILLA, F.; DAO, L.; SO, V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. **Brain Research**, v. 764, n. 1–2, p. 1–8, 1997.
- GOMEZ-PINILLA, F.; HILLMAN, C. **The Influence of Exercise on Cognitive Abilities - Comprehensive Physiology**. Disponível em: <http://www.comprehensivephysiology.com/WileyCDA/CompPhysArticle/refId-c110063.html>.
- GRÖNBLADH, A. et al. GH improves spatial memory and reverses certain anabolic androgenic steroid-induced effects in intact rats. **Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 1, p. 31–41, 2013.
- GROSSELLE, F. et al. Correlation between microstructure and mechanical properties of Al-Si cast alloys. **Metallurgia Italiana**, v. 101, n. 6, p. 25–32, 2009.
- GRÖTICKE, I.; HOFFMANN, K.; LÖSCHER, W. Behavioral alterations in a mouse model of temporal lobe epilepsy induced by intrahippocampal injection of kainate. **Experimental Neurology**, v. 213, n. 1, p. 71–83, 2008.
- HA, E. T.; WEINRAUCH, M. L.; BRENSILVER, J. Non-ischemic Cardiomyopathy Secondary to Left Ventricular Hypertrophy due to Long-term Anabolic-androgenic Steroid Use in a Former Olympic Athlete. **Cureus**, v. 10, n. 9, 2018.
- HAJSZAN, T.; MACLUSKY, N. J.; LERANTH, C. Role of androgens and the androgen receptor in remodeling of spine synapses in limbic brain areas. **Hormones and Behavior**, v. 53,

n. 5, p. 638–646, 2008.

HANDELSMAN, D. J. Testosterone: use, misuse and abuse. v. 185, n. 8, 2006.

HARTGENS, F.; KUIPERS, H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. **Sports Medicine**, v. 34, n. 8, p. 513–554, 2004.

HAYEK, L. EL et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor ( BDNF ). 2019.

HERBERT, H. A.; ROVERE, G. D. Anabolic steroids: A review of the literature. **Archives of Hellenic Medicine**, v. 12, n. 6, p. 469–484, 1984.

HOBERMAN, J. M.; YESALIS, C. E. The history of synthetic testosterone. **Scientific American**, v. 272, n. 2, p. 76–81, 1995.

HOFFMAN, G. E.; SMITH, M. S.; VERBALIS, J. G. c-Fos Related immediate early gene products as markers of activity in neuroendocrine systems. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 14, n. 3, p. 173–213, 1993.

HORNBERGER JR., T. A.; FARRAR, R. P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 1, p. 16–31, 2004.

HULL, C. L. **Principles of Behavior**. New York: [s.n.].

HUTTNER, W. B. et al. Synapsin I (protein I), a nerve terminal-specific phosphoprotein. III. Its association with synaptic vesicles studied in a highly purified synaptic vesicle preparation. **Journal of Cell Biology**, v. 96, n. 5, p. 1374–1388, 1983.

HWANG, J. et al. Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. **Neuroscience Letters**, v. 630, p. 247–253, 2016.

INÁCIO, F. R. et al. Levantamento do uso de anabolizantes e suplementos nutricionais em academias de musculação. **Movimento & Percepção**, v. 9, n. 13, p. 287–299, 2008.

ISHAK, K. G.; ZIMMERMAN, H. J. Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. **Seminars in Liver Disease**, v. 7, n. 3, p. 230–236, 1987.

IZQUIERDO, I. et al. Pharmacological findings on the biochemical bases of memory processes: A general view. **Neural Plasticity**, v. 11, n. 3–4, p. 159–189, 2004.

IZQUIERDO, I. et al. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. **Trends in Neurosciences**, v. 29, n. 9, p. 496–505, 2006.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Memory formation: The sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 68, n. 3, p. 285–316, 1997.

- JOHNSTON, M. V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 15, n. 2, p. 94–101, 2009.
- JOUKAR, S. et al. Ameliorative Effects of Endurance Exercise with Two Different Intensities on Nandrolone Decanoate-Induced Neurodegeneration in Rats: Involving Redox and Apoptotic Systems. **Neurotoxicity Research**, v. 32, n. 1, p. 41–49, 2017.
- JOVANOVIĆ, J. N. et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 4, p. 323–329, 2000.
- KAFITZ, K. W. et al. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. **Nature**, v. 401, n. 6756, p. 918–921, 1999.
- KANAYAMA, G.; HUDSON, J. I.; JR, H. G. P. Long Term Psychiatric and Medical Consequences of Anabolic Androgenic Steroid Abuse. **Drug and alcohol dependence**, v. 98, n. 617, p. 1–12, 2009.
- KANDEL, E. R. ; SCHWARTZ, J. H. ; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**. 4th editio ed. [s.l: s.n.].
- KANG, H.; SCHUMAN, E. M. Kang&Schuman1996. v. 273, n. 1982, p. 1–5, 1996.
- KANTARCI, U. H. et al. Evaluation of anabolic steroid induced renal damage with sonography in bodybuilders. **The Journal of sports medicine and physical fitness**, 2017.
- KAPLAN, D. R.; MILLER, F. D. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 10, n. 3, p. 381–391, 2000.
- KICMAN, A. T. Pharmacology of anabolic steroids. **British Journal of Pharmacology**, v. 154, n. 3, p. 502–521, 2008.
- KINDLUNDH, A. M. S. et al. The anabolic-androgenic steroid nandrolone decanoate affects the density of dopamine receptors in the male rat brain. **European Journal of Neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 291–296, 2001.
- KNAEPEN, K. et al. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 40, n. 9, p. 765–801, 2010.
- KNOBIL, E.; NEILL, J. D. The Physiology of Reproduction. **Basin Research**, v. 1, n. 4, 1988.
- KOUVELAS, D. et al. Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs memory in rats via central androgenic receptors. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 11, n. 7, p. 925–934, 2008.
- KOVÁCS, K. J. Measurement of immediate-early gene activation- c-fos and beyond. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 20, n. 6, p. 665–672, 2008.
- KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Fundamentals of Resistance Training: Progression and Exercise Prescription. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 36, n. 4, p. 674–688,

2004.

KRAUSE NETO, W. et al. Total training load may explain similar strength gains and muscle hypertrophy seen in aged rats submitted to resistance training and anabolic steroids. **Aging Male**, v. 21, n. 1, p. 65–76, 2018.

KURLING, S. et al. The effect of sub-chronic nandrolone decanoate treatment on dopaminergic and serotonergic neuronal systems in the brains of rats. **Brain Research**, v. 1044, n. 1, p. 67–75, 2005.

KUTSCHER, E. C.; LUND, B. C.; PERRY, P. J. A Review for the Clinician. **Sports Med**, v. 32, n. 5, p. 285–296, 2002.

LEFAUCHEUR, J. P. Boosting physical exercise with cortical stimulation or brain doping using tDCS: Fact or myth? **Neurophysiologie Clinique**, n. 2018, p. 20–23, 2019.

LENT, R. **Cem Bilhões de Neurônios**. 1ª edição ed. [s.l: s.n.].

LERANTH, C.; PETNEHAZY, O.; MACLUSKY, N. J. Gonadal hormones affect spine synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 23, n. 5, p. 1588–1592, 2003.

LIMA, E. M. et al. Cardiopulmonary reflex, cardiac cytokines, and nandrolone decanoate: response to resistance training in rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 93, n. 11, p. 985–991, 2015.

LINDQVIST, A. S. et al. Anabolic androgenic steroid affects competitive behaviour, behavioural response to ethanol and brain serotonin levels. **Behavioural Brain Research**, v. 136, n. 2, p. 611, 2002.

LISTA, I.; SORRENTINO, G. **Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline** *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2010.

LOM, B.; COHEN-CORY, S. Brain-Derived Neurotrophic Factor Differentially Regulates Retinal Ganglion Cell Dendritic and Axonal Arborization *In Vivo*. **The Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 22, p. 9928–9938, 1999.

LOPRINZI, P. D. et al. Physical activity and the brain: A review of this dynamic, bi-directional relationship. **Brain Research**, v. 1539, p. 95–104, 2013.

LOURENCO, M. V. et al. TNF- $\alpha$  mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's  $\beta$ -amyloid oligomers in mice and monkeys. **Cell Metabolism**, v. 18, n. 6, p. 831–843, 2013.

LOURENCO, M. V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nature Medicine**, v. Accepted, n. January, p. Nov 2, 2018.

- LUCAS, G. Serotonin Receptors, Type 4: A New Hope? **Current Drug Targets**, p. 1085–1095, 2009.
- LUIJKX, T. et al. Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 3, p. 664–668, 2013.
- LUSETTI, M. et al. Appearance/Image- and Performance-Enhancing Drug Users: A Forensic Approach. **The American journal of forensic medicine and pathology**, v. 39, n. 4, p. 325–329, 2018.
- MAGNUSSON, K. et al. Neuroscience Letters Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mRNA expression and impairs Morris water maze performance in male rats. v. 467, p. 189–193, 2009.
- MARCHAND, E. A. DE A. Aspectos a serem considerados no treinamento resistido. **Revista Digital Efdeportes**, v. 43, p. 1–5, 2001.
- MCALLISTER, A. K.; KATZ, L. C.; LO, D. C. Neurotrophins and Synaptic Plasticity Neurotrophins and Synaptic Plasticity. v. 22, p. 295–318, 1999.
- MEDINA, J. H.; IZQUIERDO, I. Retrograde messengers, long-term potentiation and memory. **Brain Research Reviews**, v. 21, n. 2, p. 185–194, 1995.
- MEEUSEN, R. Exercise, Nutrition and the Brain. **Sports Medicine**, v. 44, p. 47–56, 2014.
- MEGA, C. M. et al. Efeitos psicológicos do abuso de anabolizantes. **Ciencia e Cognição**, v. 05, p. 84–91, 2005.
- MHILLAJ, E. et al. Effects of anabolic-androgens on brain reward function. **Frontiers in Neuroscience**, v. 9, n. AUG, p. 1–13, 2015.
- MIDGLEY, S. J.; HEATHER, N.; DAVIES, J. B. Levels of aggression among a group of anabolic-androgenic steroid users. **Medicine, Science and the Law**, v. 41, n. 4, p. 309–314, 2001.
- MINICHIELLO, L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 12, p. 850–860, 2009.
- MOLTENI, R.; YING, Z.; GÓMEZ-PINILLA, F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. **European Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 1107–1116, 2002.
- MOORADIAN, A. D.; MORLEY, J. E.; KORENMAN, S. G. Biological actions of androgens. **Endocrine Reviews**, v. 8, n. 1, p. 1–28, 1987.
- MÜLLER, C. J. et al. Behavioral and cognitive alterations, spontaneous seizures, and neuropathology developing after a pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice.

**Experimental Neurology**, v. 219, n. 1, p. 284–297, 2009.

NEEPER, S. A. et al. Exercise and brain neurotrophins. **Nature**, v. 373, p. 109, 1995.

NEEPER, S. A. et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. **Brain Research**, v. 726, n. 1–2, p. 49–56, 1996.

NOVAES GOMES, F. G. et al. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids.

**Psychoneuroendocrinology**, 2014.

OHLSSON, C. et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 5, p. 494–535, 2009.

OLIVEIRA, R. L. D. J.; ANTUNES, M. M.; MOURA, D. L. O esteróide anabolizante Deca-Durabolin : utilização , efeitos e legislação. **Efdeportes**, p. 1–11, 2003.

PARFITT, G. M. et al. Participation of hippocampal cholinergic system in memory persistence for inhibitory avoidance in rats. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 97, n. 2, p. 183–188, 2012.

PAVLOV, I. P. Conditioned reflexes: An investigation of the psychological activity of the cerebral cortex. p. 442, 1927.

PONCE, P.; LOPRINZI, P. D. A bi-directional model of exercise and episodic memory function. **Medical Hypotheses**, v. 117, n. May, p. 3–6, 2018.

POO, M.; BOULANGER, L. Presynaptic depolarization facilitates neurotrophin-induced synaptic potentiation. **Nature Neuroscience**, v. 2, n. 4, p. 346–351, 1999.

POPE, H. G.; KATZ, D. L. Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. **American Journal of Psychiatry**, v. 145, n. 4, p. 487–490, 1988.

POPE, H. G.; KATZ, D. L. Psychiatric Anabolic-Androgenic. **Biological Psychiatry Laboratory**, p. 51:375-382, 1994.

PRAAG, H. VAN et al. NIH Public Access. **PRism**, v. 25, n. 38, p. 8680–8685, 2006.

PULIDO, G. et al. The Administration of Cadmium for 2, 3 and 4 Months Causes a Loss of Recognition Memory, Promotes Neuronal Hypotrophy and Apoptosis in the Hippocampus of Rats. **Neurochemical Research**, v. 0, n. 0, p. 0, 2019.

RIBEIRO, B. Esteróides Androgénicos-Anabolizantes (EAAs)- Uma breve revisão. **Revista Medicina Desportiva informa**, v. 2, n. 5, p. 2–4, 2011.

RIEM, K. E.; HURSEY, K. G. Using anabolic-androgenic steroids to enhance physique and performance: Effects on moods and behavior. **Clinical Psychology Review**, v. 15, n. 3, p. 235–256, 1995.

ROJAS, J. J. et al. Effects of daily environmental enrichment on behavior and dendritic spine

density in hippocampus following neonatal hypoxia-ischemia in the rat. **Experimental Neurology**, v. 241, n. 1, p. 25–33, 2013.

ROJAS VEGA, S. et al. Effect of resistance exercise on serum levels of growth factors in humans. **Hormone and Metabolic Research**, v. 42, n. 13, p. 982–986, 2010.

RUTHERFORD, L. C.; NELSON, S. B.; TURRIGIANO, G. G. Pyramidal and Interneuron. Pdf. v. 21, p. 521–530, 1998.

RUZIEKA, L.; WETTSTEIN, A. Methanol umkrystallisiert. **Helvetica Chimica Acta**, v. 1511, p. 1264–1275, 1935.

SALES, J.; BRITZ, P. J. Apparent and true availability of amino acids from common feed ingredients for South African abalone (*Haliotis midae* L.). **Aquaculture Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 55–64, 1981.

SANDERS, M. J.; WILTGEN, B. J.; FANSELOW, M. S. The place of the hippocampus in fear conditioning. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1–3, p. 217–223, 2003.

SEIL, F. J.; DRAKE-BAUMANN, R. TrkB receptor ligands promote activity-dependent inhibitory synaptogenesis. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 20, n. 14, p. 5367–73, 2000.

SEYNNES, O. R. et al. Effect of androgenic-anabolic steroids and heavy strength training on patellar tendon morphological and mechanical properties. **Journal of Applied Physiology**, v. 115, n. 1, p. 84–89, 2013.

SHAHIDI, N. T. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. **Clinical Therapeutics**, v. 23, n. 9, p. 1355–1390, 2001.

SHIMADA, A.; MASON, C. A.; MORRISON, M. E. TrkB Signaling Modulates Spine Density and Morphology Purkinje Cells. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 18, n. 21, p. 8559–8570, 1998.

SIEGEL, G. J. . et al. **Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects**. [s.l: s.n.].

SILVA, P. R. P. DA; DANIELSKI, R.; CZEPIELEWSKI, M. A. Esteróides anabolizantes no esporte. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 8, n. 6, p. 235–243, 2002.

SILVA, F. et al. The Anabolic Androgenic Steroid Testosterone Propionate Decreases Recognition Memory in Adult Male Rats. **Current Psychopharmacology**, v. 2, n. 3, p. 247–253, 2014.

SILVA, L. S. M. F.; MOREAU, R. L. D. M. Uso de esteróides anabólicos androgênicos por praticantes de musculação de grandes academias da cidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 39, n. 3, p. 327–333, 2003.



- SOUZA, R. R. et al. Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 4, p. 244–250, 2017.
- SQUIRE, L. R. Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 82, n. 3, p. 171–177, 2004.
- SQUIRE, L. R.; ZOLA, S. M. Memory: Recording Experience in Cells and Circuits. v. 93, n. November, p. 13515–13522, 1996.
- STEIN, A. M. et al. A systematic review of experimental studies in the elderly. v. 12, n. 2, p. 114–122, 2018.
- STRANAHAN, A. M.; KHALIL, D.; GOULD, E. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. **Nature Neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 526–533, 2006.
- STRANAHAN, A. M.; KHALIL, D.; GOULD, E. Running Induces Widespread Structural Alterations in the Hippocampus and Entorhinal Cortex. **Hippocampus**, v. 17, n. 11, p. 1017–1022, 2007.
- SU, T. et al. Effects of Anabolic Steroids in Male Normal Volunteers Neuropsychiatric. 2014.
- SWEATT, J. D. Hippocampal function in cognition. **Psychopharmacology**, v. 174, n. 1, p. 99–110, 2004.
- TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; NAKANO, S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, p. 881–886, 1992.
- TANEHKAR, F. et al. Voluntary exercise does not ameliorate spatial learning and memory deficits induced by chronic administration of nandrolone decanoate in rats. **Hormones and Behavior**, v. 63, n. 1, p. 158–165, 2013.
- TIOZZO, E. et al. Aerobic, Resistance, and Cognitive Exercise Training Poststroke. **Stroke**, v. 46, n. 7, p. 2012–2016, 2015.
- TONG, L. et al. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. **Neurobiology of Disease**, v. 8, n. 6, p. 1046–1056, 2001.
- TREJO, L.; CARRO, E.; TORRES-ALEMA, I. Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced. v. 21, n. 5, p. 1628–1634, 2001.
- TROJAN, S.; POKORNY, J. Theoretical Aspects of Neuroplasticity. **Physiological Research**, v. 48, p. 87–97, 1999.
- TSAI, C.-L. et al. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 9, n. February, p. 1–12, 2015.
- TUGYAN, K. et al. Neuroprotective effect of erythropoietin on nandrolone decanoate-induced

- brain injury in rats. **Neuroscience Letters**, v. 533, n. 1, p. 28–33, 2013.
- VAN AMSTERDAM, J.; OPPERHUIZEN, A.; HARTGENS, F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 57, n. 1, p. 117–123, 2010.
- VAN PRAAG, H. et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 23, p. 13427–13431, 1999.
- VAN PRAAG, H. Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 38, p. 8680–8685, 2005.
- VAYNMAN, S.; GOMEZ-PINILLA, F. License to run: Exercise impacts functional plasticity in the intact and injured central nervous system by using neurotrophins. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 19, n. 4, p. 283–295, 2005.
- VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. **Neuroscience**, v. 122, n. 3, p. 647–657, 2003.
- VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. **European Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 10, p. 2580–2590, 2004.
- VICARIO-ABEJÓN, C. et al. Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 18, n. 18, p. 7256–71, 1998.
- VITAL, T. M. et al. Efeito do treinamento resistido aliado à estratégia de tarefa dupla na capacidade funcional e desempenho cognitivo em idosos ativos. v. 155, n. 16, p. 1–8, 2011.
- VOLTERRANI, M.; ROSANO, G.; IELLAMO, F. Testosterone and heart failure. **Endocrine**, v. 42, n. 2, p. 272–277, 2012.
- WESTWOOD, W. et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. **Neurology**, v. 82, n. 18, p. 1613–1619, 2014.
- WILSON, J. D. Androgen Abuse by Athletes Medical Grand Rounds. v. 9, n. 2, 1987.
- WOOD, R. I.; STANTON, S. J. **Testosterone and sport: Current perspectives** **Hormones and Behavior** Elsevier Inc., , 2012.
- WORLD ANTI-DOPING AGENCY. Código Mundial Antidopagem. p. 106, 2015.
- YACOUBIAN, T. A.; LO, D. C. Truncated and full-length TrkB receptors regulate distinct modes of dendritic growth. **Nature Neuroscience**, v. 3, n. 4, p. 342–349, 2000.
- YESALIS, C. E. et al. Anabolic-Androgenic Steroid Use in the United States. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 270, n. 10, p. 1217–1221, 1993.